



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	444829 ¹
	21	FECHA DE PRESENTACION	
	22		

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
448.853	7-3-74	U.S.A.
1956/75	17-2-75	SUIZA
548.658	10-2-75	U.S.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D/A61K	435.341 del 6-3-75

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIBENZOFURANOS"

71 SOLICITANTE (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)

Leo BERGER - Robert August SCHMIDT

73 TITULAR (ES)

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.

74 REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.



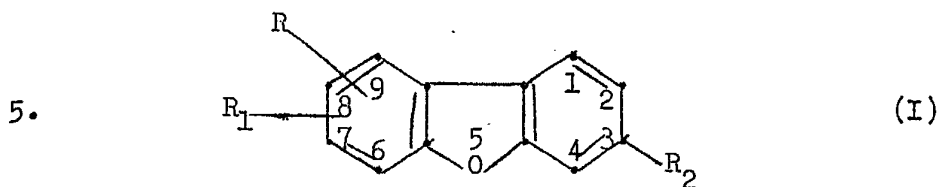
PATENTE
DE
INVENCION

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIBENZOFURANOS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a los compuestos de la
fórmula



en la que

- R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano,
10. alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior,



5.

alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquil-
tio inferior, trifluorometilo, carboxilo,
carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono-
o di-alquilamino inferior, sulfamoilo, di-al-
quilsulfamoilo inferior o difluorometilsulfo-
nilo;

R₁

es halógeno, ciano, alquilo inferior, hidroxi-
alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo,
acilamido, benciloxilo, alquiltio inferior,
trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carbo-
alcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-
alquileamino inferior, sulfamoilo, di-alquil-
sulfamoilo inferior o difluorometilsulfonilo
o

10.

R

tomado junto con un R₁ adyacente es alquilon-
dioxilo inferior;

R₂

es $\begin{matrix} \text{X} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{Y} \end{matrix} \text{A}$, en donde A es una agrupación

20.

$\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{matrix} \text{-B}$, en donde B es hidroxilo,

X e Y son hidrógeno o alquilo inferior y

n tiene un valor comprendido entre 1 y 7;

y sus sales.

25.

El invento se refiere también a un procedimien-
to para la preparación de los compuestos de la fórmula I y
de sus sales.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales acep-
tables en farmacia son útiles como agentes anti-inflama-
torios, analgésicos y antirreumáticos.



Las sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en los compuestos de la fórmula I o en sus sales aceptables en farmacia.

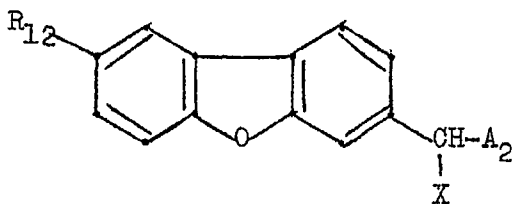
5. El término "alquilo inferior", tal como aquí se utiliza, denota un grupo hidrocarbúrico de cadena lineal o ramificada conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo, terciario, neopentilo, pentilo, heptilo
10. y similares. El término "alcoxilo inferior" denota un grupo alquilóter en donde el grupo alquílico es como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, pentoxilo y similares. El término "alquiltio inferior" denota un grupo alquiltioéster en donde el grupo alquílico es como se ha descrito
15. anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, pentiltio y similares. El término "halógeno" denota todos los halógenos, o sea, bromo, cloro, flúor e yodo; se prefiere el bromo y el cloro. El término
20. "acilo" denota un grupo de "alcanoilo" inferior derivado de un ácido carboxílico alifático con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo y similares; y un grupo "arofílico" derivado de un ácido carboxílico aromático, como benzoilo y similares. El término
25. "alquileno inferior" denota un alquileno de cadena lineal o ramificada con 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, metil-metileno y similares. El término "alquilendioxilo inferior" denota, de preferencia, metilendioxilo y similares.

Ejemplos de monoalquilamino inferior son metilamino y similares. Ejemplos de dialquilamino inferior son dimetilamino, dietilamino y similares. Ejemplos de dialquilsulfamoilo inferior son dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo y similares.

5.

Los dibenzofuranos preferidos del invento son aquellos que se caracterizan por la fórmula

10.



(Ib)

en la que

15.

R_{12} es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcóxilo inferior, benciloxilo, nitro, amino, alcanoilamino inferior o trifluorometilo, A_2 es ciano, una agrupación $\overset{O}{\parallel}C-B$, en donde B es hidroxilo y

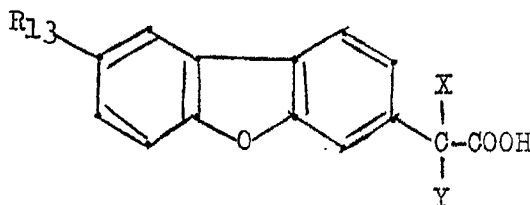
20.

X es hidrógeno o alquilo inferior,

y sus sales aceptables en farmacia.

Los dibenzofuranos particularmente preferidos son aquellos que se caracterizan por la fórmula

25.



(Id)



en donde

R_{13} es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior, de preferencia halógeno o alquilo inferior y, más preferentemente, halógeno; y

5. X e Y tienen el significado antes indicado, y sus sales aceptables en farmacia.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son:

- ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético-(+),
10. ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético-(-)-,
ácido 8-cloro-dibenzofuran-3-acético,
8-cloro-dibenzofuran-3-acetamida,

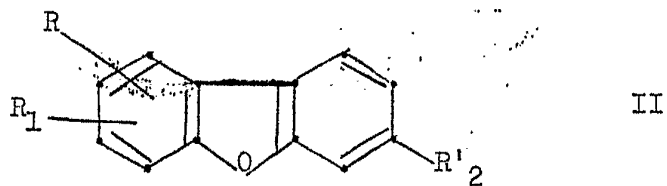
Ejemplos de los compuestos de este invento correspondientes a la fórmula I son:

15. ácido 8-cloro-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8-metoxi-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8-nitro-dibenzofuran-3-acético,
ácido 7-metoxi-dibenzofuran-3-acético,
ácido 7-cloro-dibenzofuran-3-acético,
20. ácido 8-metil-dibenzofuran-3-acético,
ácido 6-cloro-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8,9-dicloro-dibenzofuran-3-acético,
ácido alfa-metil-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8-carbetoxy-dibenzofuran-3-acético,
25. ácido 7-metil-dibenzofuran-3-acético,
ácido 7,8-dicloro-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8-cloro-9-metil-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8-difluorometilsulfonil-dibenzofuran-3-acético,
ácido 8-cloro-7-metil-dibenzofuran-3-acético,

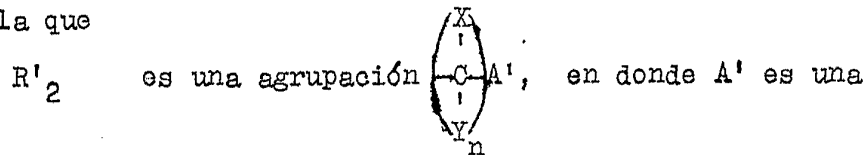


- ácido 8-sulfamoil-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-benzoil-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-fluoro-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-trifluorometil-dibenzofuran-3-acético,
 - 5. ácido 6,7-dicloro-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 9-cloro-8-sulfamil-dibenzofuran-3-acético;
 - ácido 8-metiltio-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-etil-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-dimetilsulfamoil-dibenzofuran-3-acético,
 - 10. ácido 8-carboxi-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-yodo-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-ciano-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-acetil-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-benciloxi-dibenzofuran-3-acético,
 - 15. ácido 7,8-metilendioxi-dibenzofuran-3-acético,
 - ácido 8-hidroxi-dibenzofuran-3-acético,
- y similares.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden prepararse según un procedimiento que se caracteriza porque
20. se saponifica un compuesto de la fórmula general



25. en la que



O

"

agrupación C-B', donde B' es alcoxilo inferior y R y R₁ tienen el significado expuesto en la fórmula o A' es ciano,

5. R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-alquilamino inferior o difluorometilsulfonilo,

10. R₁ es halógeno, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamido, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-alquilamino inferior o difluorometilsulfonilo, o

15. R tomado junto con un R₁ adyacente es alquilendio-xilo inferior y

X, Y y n tienen el significado antes indicado,

20. porque si se desea se convierten ácidos o bases de la fórmula I en sales y porque, si se desea, se resuelve un racemato obtenido en sus isómeros ópticamente activos y se aísla el isómero deseado.

25. Un dibenzofurano de la fórmula II puede prepararse a partir del 1,2,3,4-tetrahidrofurano correspondiente utilizando un agente aromatizante, por ejemplo, p-cloranilo, o-cloranilo, 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ), azufre, carbón paladiado, óxido de plomo y similares, en presencia de un disolvente, por ejemplo, xileno, benceno, tolueno, quinolina, sulfóxido de dimetilo (DMSO), dimetilformamida,



- (DMF). La aromatización se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, de preferencia a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. El compuesto de la fórmula I puede separarse de la mezcla reaccional siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo, mediante filtración, cristalización, destilación o similares.
- 5.
10. Un compuesto de la fórmula II, en donde B es alcóxido inferior, puede desesterificarse para formar el compuesto correspondiente de la fórmula I, mediante saponificación siguiendo procedimientos conocidos, por ejemplo mediante reacción con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, y tratamiento subsiguiente con un ácido mineral, por ejemplo, un ácido halohídrico tal como ácido clorhídrico y similares. La desesterificación puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol o similares a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente o alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional; de preferencia se lleva a cabo a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. El compuesto de la fórmula I puede separarse de la mezcla reaccional siguiendo procedimientos conocidos.
- 15.
- 20.
25. Un ácido de la fórmula I, en donde R es hidrógeno, halógeno, hidróxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcóxido inferior, acilo, bencilóxido, alquilitio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carboxialcóxido inferior, nitro, amino, mono- o di-alquilamino



- inferior o difluorometilsulfonilo; R_1 es halógeno, ciano, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamido, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carboalcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-alquilamino inferior o difluorometilsulfonilo, o R, tomado junto con un R_1 adyacente, es alquilendioxilo inferior, puede prepararse mediante saponificación del nitrilo correspondiente de la fórmula II, en donde 'A' es ciano. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente como alcohol inferior, por ejemplo n-butanol, o con una base fuerte, como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, en un disolvente, tal como un ácido alcanoico inferior, por ejemplo ácido acético, a una temperatura comprendida entre alrededor de 20°C y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.
5. 10. 15.

- Los compuestos de la fórmula I, en donde R o R_1 es amino, mono- o di-alquilamino inferior, y/o en donde B o A es aminoalcoxilo inferior, mono- o di-alquilamino inferioralcoxilo inferior, forman sales de adición con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo con ácidos aceptables en farmacia. Ejemplos de estas sales son halohidratos, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato; sulfato, nitrato, fosfato y similares, alquil- o arilsulfonatos tal como etansulfonato, toluensulfonato, bencensulfonato; acetato, tartrato, malato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares.
20. 25.

Los compuestos de la fórmula I, forman sales



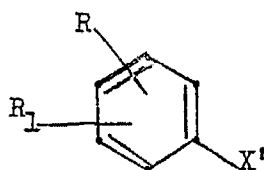
- con bases aceptables en farmacia. Ejemplos de estas bases son hidróxidos de metal alcalino, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares; hidróxidos alcalinotérreos, como hidróxido cálcico, hidróxido de bario y similares;
5. alcóxidos sódicos, como etanolato sódico, etanolato potásico y similares; bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina, N-metilglucamina y similares. También se incluyen las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I, como se ha expuesto anteriormente,
10. Debido a que los compuestos del invento, cuando X e Y en la fórmula I son distintos, poseen un átomo de carbono asimétrico, éstos se obtienen, normalmente, en forma de mezclas racémicas. La resolución de estos racematos en los isómeros ópticamente activos puede llevarse a
15. cabo siguiendo procedimientos conocidos. Algunas mezclas racémicas pueden precipitarse como outéticas y luego pueden separarse. Sin embargo, se prefiere la resolución química. Con este método se forman los diastereómeros a partir de la mezcla racémica con una base ópticamente activa,
20. tal como d-alfa-metilbencilamina, que puede hacerse reaccionar con el grupo carboxílico. Los diastereómeros formados se separan mediante cristalización selectiva y se convierten en el isómero óptico correspondiente.

- Los 1,2,3,4-tetrahidrobenzofuranos utilizados en
25. la preparación de materiales de partida de la fórmula II pueden a su vez prepararse como sigue:

Un halobenceno de la fórmula



5.



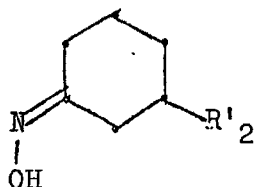
(VII)

en la que

X' es halógeno, de preferencia, fluor; y

R y R₁ tienen el significado antes indicado, puede hacerse reaccionar con una oxima de la fórmula

10.



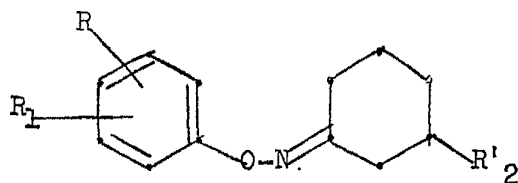
(VIII)

15.

en la que

R'₂ tiene el significado antes indicado, para obtener una O-fenil-oxima de la fórmula

20.



(IX)

25.

en la que

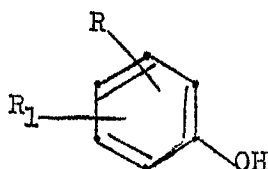
R, R₁ y R'₂ tienen el significado antes indicado, en un disolvente polar, tal como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida o triamida hexametilfosfórica. La temperatura de la reacción no es crítica. La reacción se lleva a cabo,



de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La relación molar de los reactivos no es crítica. Estos se hacen reaccionar, de preferencia, en una relación molar 1:1.

5. El compuesto de la fórmula IX se convierte en el 1,2,3,4-tetrahidrobenzofurano deseado utilizando, por ejemplo, un catalizador ácido tal como un ácido orgánico, inorgánico o Lewis, como, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el cloruro de zinc, el cloruro de cobre, el trifluoruro de boro y similares, así como diversas combinaciones de éstos. La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en un disolvente polar, tal como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol, propanol y similares, agua o un hidrocarburo tal como benceno, tolueno y similares. La temperatura de la reacción no es crítica. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de la temperatura del ambiente y alrededor de la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional. La separación del compuesto deseado de la fórmula II de la mezcla reaccional puede efectuarse utilizando técnicas conocidas como, por ejemplo, filtración, cristalización, destilación y similares.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Los 1,2,3,4-tetrahidrobenzofuranos pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula



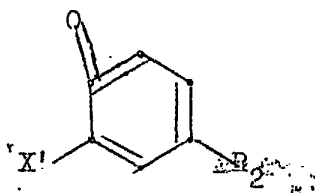
(XI)



en la que

R y R₁ tienen el significado antes indicado,
con el compuesto halocetocicloalcoánico correspondiente de
la fórmula

5.



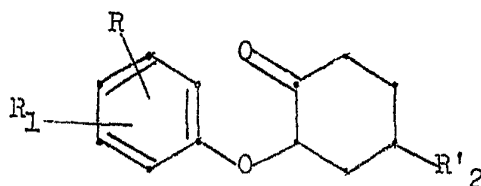
(XII)

10.

en la que

X' y R₂ tienen el significado antes indicado, para
obtener un compuesto de la fórmula

15.



(XIII)

20. en la que

R, R₁ y R'₂ tienen el significado antes indicado.

La reacción se lleva a cabo, convenientemente,
en un disolvente no polar, por ejemplo, un hidrocarburo
como benceno, tolueno y similares, o un disolvente polar,
como sulfóxido de dimetilo, dimetilformamida, triamida

25.

hexametilfosfórica y similares. La temperatura de la reac-
ción no es crítica. La reacción se lleva a cabo, de pre-
ferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor
de la temperatura del ambiente y alrededor de la tempera-



tura de reflujo de la mezcla reaccional. La relación molar de los reactivos no es crítica. Estos reactivos se hacen reaccionar, de preferencia a una relación molar de 1:1.

5. Un compuesto de la fórmula XIII puede luego convertirse en el 1,2,3,4-tetrahidrodibenzofurano deseado mediante ciclización térmica o utilizando un agente ciclizante, como ácido polifosfórico y similares. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de -20° y alrededor de 120°C . La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, con o sin disolvente. Ejemplos de disolventes apropiados son el ácido acético y similares.

10. Los compuestos de la fórmula VII son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos.

Ejemplos de estos compuestos son:

- 4-fluoronitrobenzoceno;
4-fluorocianobenceno;
20. 4-fluoracetofenona y similares.

Los compuestos de la fórmula VIII son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos.

Ejemplos de estos compuestos son:

25. éster metílico del ácido 3-oximinociclohexanacético;
éster etílico del ácido 3-oximinociclohexanacético;
éster propílico del ácido 3-oximinociclohexanacético;
éster butílico del ácido 3-oximinociclohexanacético
y similares.



Los compuestos de la fórmula IX son compuestos nuevos.

Ejemplos de estos compuestos son:

éster metílico de ácido 3-(4-nitrofenoxiimino)ciclohexanacético,

5.

éster metílico de ácido 3-(2-nitrofenoxiimino)ciclohexanacético, y similares.

Los compuestos de la fórmula XI son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos. Ejemplos de estos compuestos son:

10.

4-clorofenol;

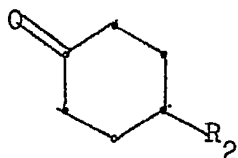
5-clorofenol;

4-nitrofenol;

p-cresol.

15.

Los compuestos de la fórmula XII pueden prepararse halogenando un compuesto de la fórmula



(XIV)

20.

en la que

R_2 tiene el significado antes indicado.

Los compuestos de la fórmula XIV son compuestos conocidos o pueden prepararse de modo análogo al de los compuestos conocidos.

25.

La halogenación se efectúa utilizando procedimientos conocidos, por ejemplo, utilizando un halógeno como bromo en éter, a una temperatura de -10°C . Ejemplos de compuestos de la fórmula XII son:



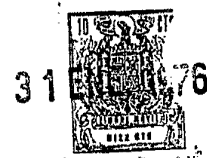
éster etílico del ácido 3-bromo-4-acetoxiciclohexanacético;
y similares.

Ejemplos de intermediarios de la fórmula XIII
son:

5. éster etílico de ácido 3-(4-cloro-fenoxi)-4-oxociclohexanacético,
éster metílico de ácido 3-(4-bromo-fenoxi)-4-oxociclohexanacético, y similares.

- Los compuestos de la fórmula I, y sus sales con bases y ácidos aceptables en farmacia, poseen actividad anti-inflamatoria, analgésica y anti-reumática y son, por consiguiente, útiles como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y anti-reumáticos. Los compuestos de la fórmula I exhiben también una incidencia significativamente baja de actividad ulcero génica, lo que los hace altamente deseables como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y anti-reumáticos. Sus actividades farmacológicamente útiles se demuestran en animales de sangre caliente utilizando procedimientos normales.
- 10.
 - 15.

20. Por ejemplo, la actividad anti-inflamatoria se demuestra con ratas cuyo peso es de 125-155 gms. Se administra a los animales de prueba 10 cc de vehículo (Hilgar, A.G. and Hummel, B.J.: Endocrine Bioassay Data nº 1, p, 15, Agosto 1964, Cancer Chemotherapy National Service Center, N.I.H.), que contiene el compuesto de prueba por kg de peso corporal. Se tratan los animales cada día durante 5 días consecutivos. Tres horas después del primer tratamiento se inyecta en la pata posterior derecha de cada rata 0,05 cc de una suspensión al 0,5% de Mycobacterium butyricum
- 25.



- desechadas y muertas por calor en aceite de oliva que se ha esterilizado mediante vapor durante 30 minutos. Se mide el volumen de la pata inmediatamente después de la inyección del coadyuvante y de nuevo al cabo de 96 horas. Se registra la diferencia como el volumen del edema. El volumen de la pata se mide sumergiéndola en una columna de mercurio hasta una señal exactamente al nivel del maleolo lateral. La inhibición porcentual se calcula dividiendo el edema de control medio menos el edema de tratamiento medio por 100 veces el edema de control medio. La inhibición porcentual se traza frente a la dosis sobre el papel de probabilidad semi-logarítmica y se estima la dosis requerida para producir una reducción del edema del 30% y se expresa como DE_{30} .
5. Cuando se utiliza como la sustancia de prueba el ácido 8-cloro-dibenzofuran-3-acético a una dosis de 0,03 gm p.o. que ha demostrado una DL_{50} de, por ejemplo, 775 mg p.o. en los ratones, se observa una actividad anti-inflamatoria ($DE_{30} = 1,6$).
10. La actividad analgésica de los compuestos del invento se demuestra, por ejemplo, utilizando el método que es una modificación del descrito por Eddy (1950), Wolfe y MacDonald (1944) y Eddy y Leimbach (1952). El método determina el tiempo de reacción del ratón dejado caer sobre una placa caliente mantenida a $55 \pm 0,5^{\circ} C$. Se utilizan seis grupos de ratones machos (5 ratones por grupo) con un peso comprendido entre 20 y 30 gramos. Se determina una vez el tiempo de reacción inicial de estos ratones y se halla el promedio del tiempo de reacción de cada grupo. Luego se ad-
- 15.
- 20.
- 25.



- ministra a los ratones el vehículo y/o el compuesto que ha de probarse por vía oral, intraperitoneal o subcutánea. El tiempo de reacción medio de cada grupo se determina de nuevo 30, 60 y 90 minutos después de la administración del
5. compuesto y se compara con los controles. El tiempo de reacción se registra como cambios porcentuales con respecto al control. Antes y después del tratamiento se halla el promedio de todos los grupos. Se traza un tiempo medio de reacción combinada (registrado como el cambio porcentual del
10. umbral del tiempo de reacción a partir de los controles) para los tres períodos, frente a la dosis sobre una gráfica y se obtiene una curva. Con esta curva se lee la DE_{50} .

Cuando se utiliza en calidad de sustancia de prueba el ácido 8-cloro-dibenzofuran-3-acético, que ha demostrado una DL_{50} de, por ejemplo, 775 mg, p.o. en los ratones, se observa actividad analgésica a una DE_{50} de 74.

Los compuestos de la fórmula I, sus enantiómeros y sus sales, tal como aquí se ha descrito, poseen efectos cualitativamente similares a los de la fenilbutazona y la indometacina, conocidos por sus empleos y propiedades terapéuticas. Así pues, los productos finales de este invento demuestran un cuadro de actividad asociado con agentes anti-inflamatorios de conocida eficacia y seguridad.

Los compuestos de la fórmula I, sus enantiómeros y sus sales, tal como aquí se ha descrito, pueden incorporarse en formas de dosificación farmacéutica corrientes, por ejemplo, son útiles para aplicación oral o parenteral con el material coadyuvante farmacéutico usual, por ejemplo, materias de vehículo inertes orgánicas o inorgánicas, como



- agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas polialquilenglicoles y similares. Los preparados farmacéuticos pueden utilizarse en forma sólida, por ejemplo, de pastillas, trociscos, supositorios, cápsulas o en forma líquida, por ejemplo, de soluciones, suspensiones, o emulsiones. Pueden adicionarse materias farmacéuticas coadyuvantes e incluir conservadores, estabilizadores, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o que actúen como amortiguadores. Los preparados farmacéuticos pueden contener también otras sustancias de actividad terapéutica.

EJEMPLO 1

A. Preparación del éster etílico del ácido 8-cloro-3-dibenzofuranacético,

15. Una mezcla de 7,23 g de éster etílico del ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético, 11,8 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y 150 cc de benceno se agita a la temperatura de reflujo durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno y luego se enfría. Se separa el sólido por filtración y se lava con benceno. Se combina el filtrado y las lavazas y se concentra bajo presión reducida para obtener 14,1 g de aceite oscuro, que se disuelve en cloruro de metileno y se filtra. Se evapora el eluato para obtener 3,28 g de sólido amarillento el cual
20. se cristaliza primero en una mezcla de éter-pentano y luego en éter solo, lo que da 1,35 g de éster etílico del ácido 8-cloro-3-dibenzofuranacético con un punto de fusión de 90-91°C.

El éster etílico del ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetra-

hidro-3-dibenzofuranoacético puede prepararse como sigue:

a) Preparación de éster etílico del ácido 3-bromo-4-oxo-ciclohexilacético.

5. Se instilan 4,48 cc de bromo en una solución de 16 g de éster etílico del ácido 4-oxociclohexilacético en 200 cc de éter, agitada y enfriada a -10°C . Después de 90 minutos se lava la solución etérea sucesivamente con dos porciones de 100 cc de agua, una porción de 100 cc de bicarbonato sódico saturado y tres porciones de 100 cc de agua.
10. Se extraen las fases acuosas con dos porciones de 100 cc de éter. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida, lo que da 23 g de éster etílico de ácido 3-bromo-4-oxociclohexilacético en forma de un aceite de color amarillo claro.
15. claro.

b) Preparación del éster etílico del ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexilacético.

20. Se agita a 100°C , durante 10 minutos, una mezcla de 11,2 g de 4-clorofenol, 24 g de carbonato potásico anhidro y 45 cc de dimetilformamida. Después de agitar y enfriar durante dos horas se trata a gotas la mezcla, durante un período de una hora, con una solución de 23 g de éster etílico del ácido 3-bromo-4-oxociclohexilacético en 45 cc de dimetilformamida, se calienta a 100°C durante 1 hora y cuarto y por último se agita a la temperatura del ambiente durante 64 horas. Se separa el sólido que se forma por filtración y se lava con dimetilformamida. Se combina el filtrado y las lavazas y se concentra a 40°C y bajo presión reducida, lo que da 33 g de aceite. Luego se
- 25.



mezcla este aceite con 200 cc de agua y se extrae con tres porciones de 200 cc de éter. Se lavan las fases orgánicas sucesivamente con 200 cc de agua, tres porciones de 100 cc de hidróxido sódico 1N y tres porciones de 200 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora, lo que da 23 g de éster etílico del ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexilacético en forma de un aceite amarillo. Se destila una porción del aceite y se obtiene el éster en forma de un aceite de color amarillo claro con un punto de ebullición de 178^o/0,55 mm.

10. c) Preparación del éster etílico del ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético.

Una mezcla de 70 g de éster etílico del ácido 3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexilacético y 700 g de ácido polifosfórico se agita a la temperatura del ambiente durante 2 horas y 3/4 bajo atmósfera de nitrógeno, se deja reposar durante 1 hora y media y se agita sobre un baño de vapor durante un cuarto de hora. La masa viscosa y caliente que se forma se descompone por vertido sobre hielo y se extrae la mezcla fría resultante con tres porciones de 500 cc de agua, tres porciones de 100 cc de hidróxido sódico 1N y cuatro porciones de 100 cc de agua y se seca a continuación sobre sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente para obtener 56,1 g de un aceite turbio. La destilación de una porción de este material da 17,4 g de éster etílico del ácido 8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético con un punto de ebullición de 166-167^o/0,03 mm.

25. B. Preparación de ácido 8-cloro-3-dibenzofuranacético.

Se adicionan 10 cc de hidróxido sódico 1N a una



- solución de 568 mg de éster etílico del ácido 8-cloro-3-dibenzofuranoacético en 40 cc de etanol caliente. Se agita la solución a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 horas y se evapora bajo presión reducida. Se seca el residuo mediante evaporación por tres veces con benceno y luego se digiere repetidamente con cloruro de metileno. El sólido se separa por filtración, se seca y se disuelve en agua caliente. Se trata la solución caliente con carbón y se filtra. Se ajusta el filtrado a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se enfría la mezcla. El sólido resultante se separa por filtración, se seca y se cristaliza en metanol/éter, lo que da 179 mg de ácido 8-cloro-3-dibenzofuranoacético con un punto de fusión de 221-222°C.
- 5.
- 10.

15.

EJEMPLO 2

A. Preparación de éster etílico del ácido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.

- Una mezcla constituida por 3,15 g de éster etílico del ácido 8-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranoacético destilado con un punto de ebullición de 146-147°C/0,023 mm, 5,22 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y 125 cc de benceno se calienta a la temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 18 horas, se enfría y se filtra. Se evapora el filtrado a presión reducida y se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se filtra. Se evapora el eluato para obtener 2,55 g de aceite que cristaliza y tiene un punto de fusión de 49-57°C. La destilación da 2,3 g de éster etílico del ácido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético, que tiene
- 20.
- 25.



un punto de ebullición de 131°C/0,023 mm y un punto de fusión de 45-55,5°.

El éster etílico del ácido 8-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

5. Se instilan 4,16 cc de bromo en una solución de 16 g de éster etílico del ácido 2-(4-oxociclohexil)propiónico en 125 cc de éter, agitada y enfriada a -10°C. Se lava la solución etérea con dos porciones de 100 cc de agua, 125 cc de bicarbonato sódico saturado y tres porciones de 100 cc de éter. Se combinan las fases orgánicas, se tratan con carbón, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida, lo que dá 22,6 g de éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-oxociclohexil)propiónico en forma de un aceite amarillo.
10. Se agita bajo atmósfera de nitrógeno a la temperatura de reflujo, durante 15-20 minutos, una mezcla constituida por 10,42 g de 4-clorofenol, 22,4 g de carbonato potásico anhidro y 50 cc de dimetilformamida, se enfria y se trata durante un período de 45 minutos con una solución de 22,5 g de éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-oxociclohexil)propiónico en 50 cc de dimetilformamida. Se agita la mezcla a la temperatura del ambiente durante 65 horas, a 100°C durante 2 horas y, por último, a la temperatura del ambiente durante 2 horas y media. Se separa el sólido restante por filtración y se lava con dimetilformamida. Se concentra el filtrado a 40°C y presión reducida y se reparte el residuo entre 500 cc de éter y 100 cc de agua. Se lava la fase etérea con 100 cc de agua,
- 15.
- 20.
- 25.



- tres porciones de 100 cc de hidróxido sódico 1N y dos porciones de 100 cc de agua. Se extraen las fases acuosas con dos porciones de 250 cc de éter y se tratan las fases etéreas combinadas con carbón y se secan con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se evapora el filtrado a presión reducida, lo que da 19,7 g de éster etílico del ácido 2-[3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexil]-propiónico en forma de una mezcla de isómeros geométricos, punto de ebullición aproximado de 162-168°/10. 0,4-0,5 mm.

- Se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 12 horas y a la temperatura del ambiente una mezcla de 3,69 g de éster etílico de ácido 2-[3-(4-clorofenoxi)-4-oxociclohexil]-propiónico destilado con un punto de ebullición de 167-168°/0,4 mm de mercurio y 38 g de ácido polifosfórico y luego durante 20 minutos a 80-85°C. Se descompone la masa reaccional con 125 cc de hielo y agua, y se extrae la mezcla resultante por tres porciones de 150 cc de éter. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con 100 cc de agua, 100 cc de hidróxido sódico 1N y tres porciones de 100 cc de agua y se seca con sulfato sódico anhidro. Se separan los sólidos por filtración y se evapora el filtrado, lo que da 2,95 g de éster etílico del ácido 8-cloro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético en forma de una mezcla de diastereómeros.
25. B. Preparación de ácido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.

Una mezcla constituida por 1,78 g de éster etílico de ácido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético,



- 100 cc de etanol y 30 cc de hidróxido sódico 1N se agita a la temperatura de reflujo durante 2 horas y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en 125 cc de agua caliente y se trata con carbón y tierra de diatomeas. Se separan los sólidos mediante filtración en caliente y se lavan con agua. Se agita el filtrado y se enfría en agua helada mientras que se acidifica con la instilación de 5 cc de ácido clorhídrico concentrado. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua y se seca.
10. lo que dá 1,36 g de sólido. La cristalización en éter-pentano, sublimación a 145°C/0,021 mm y recristalización en éter-pentano dá 620 mg de ácido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético con un punto de fusión de 159-162°C.

EJEMPLO 3

15. A. Preparación de 8-cloro-3-dibenzofuranacetamida.

Se trata una solución de 9,45 g de ácido 8-cloro-3-dibenzofuranacético en 225 cc de tetrahydrofurano con 6,01 g de 1,1'-dicarbonildiimidazol al 98% y se agita durante 16 horas a la temperatura del ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se hace pasar amoníaco por la suspensión resultante durante 3 horas, y se prosigue la agitación durante 1 hora y media más. Se separa el sólido por filtración y se lava con tetrahydrofurano y éter, lo que dá 8,14 g de 8-cloro-3-dibenzofuranacetamida, con un punto de fusión de 258-263°C.

20.

25.

Una muestra cristalizada en metanol acuoso y sublimada a 234°C/0,1 mm funde a 265,5-266,5°C.

- B. Preparación de 8-cloro-3-dibenzofuranacetonitrilo

Se adicionan en porciones, durante un período



- de 15-20 minutos, 905 mg de 8-cloro-3-dibenzofuranaceta-
mida a 10 cc de oxiclورو de fósforo agitado a la tempe-
ratura del ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agita
la suspensión primero a la temperatura del ambiente durante
5. 45 minutos y luego en un baño de agua helada durante 10 mi-
nutos. Luego se trata a gotas la suspensión con 1,4 cc de
trietilamina durante un período de 15-20 minutos. Después
de agitar en frío durante 15 minutos más, se calienta la
mezcla en un baño de aceite a 90-100°C durante 2 horas, se
10. enfría y se concentra en vacío. Se trata el residuo con 25
cc de agua y se extrae cuatro veces con porciones de 75 cc
de cloruro de metileno. Se lavan las fases orgánicas con
tres porciones de 25 cc de agua, se secan con sulfato só-
dico anhidro y se evapora hasta sequedad. Se vuelve a di-
15. solver el residuo en cloruro de metileno y se filtra la so-
lución. Se evaporan los eluatos hasta sequedad y se crista-
liza el residuo en cloruro de metileno-éter, lo que dá 447
mg de 8-cloro-3-dibenzofuranacetonitrilo, con un punto de
fusión de 175-176°C.

20.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido 8, alfa-dimetildibenzofuran-3-acético
racémico.

- Se disuelven 3,2 g de éster etílico del ácido
8, alfa-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético
25. en 100 cc de benceno y se calienta a la temperatura de
reflujo durante 16 horas con 5,3 g de 2,3-dicloro-5,6-di-
ciano-1,4-benzoquinona. Se enfría la mezcla y se separa el
sólido por filtración y se lava con benceno. Se filtra el
filtrado oscuro y se evapora el eluato, lo que dá 2,4 g de



éster etílico del ácido 8, alfa-dimetildibenzofuran-3-acético bruto, punto de fusión 52-62°C.

- Una solución de 2,35 g de este material en 100 cc de etanol se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas y media en atmósfera de nitrógeno con 50 cc de hidróxido potásico 1N y luego se evapora. Se disuelve el residuo en agua, se trata con carbón y se filtra. Se acidifica el filtrado con 5-6 cc de ácido clorhídrico concentrado y se separa el precipitado resultante mediante filtración y se disuelve en acetona. La evaporación de la solución acetónica, la separación del agua mediante destilación azeotrópica con benceno y la cristalización en éter-pentano da 1,5 g de ácido 8, alfa-dimetildibenzofuran-3-acético, punto de fusión 151-153,5°C (con sinterización a 142°C). La sublimación a 132-140°C/0,035-0,065 mm da ácido puro en forma de cristales blancos, punto de fusión 155-157°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- El ácido 8, alfa-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:
- 20.

- Se suspende en 100 cc de benceno p-cresolato sódico preparado a partir de 8,75 g de p-cresol y 4,37 g de metilato sódico y se agita a 20°C mientras se adiciona una solución de éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-oxociclohexil)propiónico en 70 cc de benceno. Se somete a reflujo la mezcla resultante durante 18 horas, se enfría y se lava sucesivamente con dos porciones de 250 cc de agua, dos porciones de 150 cc de hidróxido sódico 1N y dos porciones de 150 cc de agua. Se extraen las fases acuosas con
- 25.



dos porciones de 250 cc de benceno y se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y se evapora para obtener 20,2 g de aceite, el cual se destila para obtener 17,6 g de éster etílico del ácido 2-(3-p-cresoxi-4-oxociclohexil)-propiónico, punto de ebullición 48°C/0,4 mm.

5. Se agita a la temperatura del ambiente, durante 40 minutos, una mezcla de 14,8 g de éster etílico del ácido 2-(3-p-cresoxi-4-oxociclohexil)propiónico y 150 g de ácido polifosfórico, se descompone con la adición de hielo y agua y se extrae con tres porciones de 250 cc de éter. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con dos porciones de 200 cc de agua, dos porciones de 200 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y dos porciones de 150 cc de agua. Se secan las fases etéreas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan y la destilación del residuo por dos veces da 3,2 g de éster etílico del ácido 8, alfa-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético, punto de ebullición 95-120°C/0,075 mm.

10.

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 8-fluoro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.

20. Se calienta durante 16 horas y a la temperatura de reflujo una solución de 7,8 g de éster etílico del ácido 8-fluoro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranacético en 200 cc de benceno con 12,8 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, se enfría y se filtra, se lava el filtrado una vez con agua, una vez con hidróxido sódico 1N y tres veces con solución saturada de clo-

25.



ruro sódico, se seca con sulfato de magnesio y se evapora. Se cromatografía el residuo sobre 60 g de alúmina y se eluye sucesivamente con benceno, cloruro de metileno, acetato de etilo y acetona. La evaporación del eluato bencénico da 4,6 g de éster etílico del ácido 8-fluoro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.

Se calienta a la temperatura de reflujo durante 2,5-3 horas y en atmósfera de nitrógeno una solución de 208 mg de éster etílico del ácido 8-fluoro-alfa-metildibenzofuran-3-acético en 100 cc de etanol con 10 cc de hidróxido sódico 1N y se evapora bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en agua caliente y se trata la solución con carbón y se filtra. La acidificación del filtrado con ácido clorhídrico concentrado da un precipitado que se separa por filtración, se lava con agua y se disuelve en acetona. Se evapora esta solución y se seca el residuo mediante destilación azeotrópica con benceno y se sublima a 135-145°C/0,02 mm. Se cristaliza el sublimado por dos veces en éter-pentano, lo que da 28 mg de ácido 8-fluoro-alfa-metildibenzofuran-3-acético cristalino blanco, punto de fusión 153-155°C:

El éster etílico del ácido 8-fluoro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranoacético utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

A una suspensión de 4-fluorofenoxido sódico preparada a partir de 11,2 g de 4-fluorofenol y 5,4 g de metilato sódico, en 100 cc de benceno, se adiciona gradualmente una solución de 27,7 g de éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-oxociclohexil)propiónico en 25 cc de ben-



- ceno. Se agita la mezcla durante 16 horas a 20°C y durante una hora a la temperatura de reflujo y luego se enfría y se lava sucesivamente con dos porciones de 100 cc de agua, una porción de 100 cc de hidróxido sódico 1N y tres porciones de 100 cc de agua. Se extraen las fases acuosas con dos porciones de 150 cc de benceno y se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan. Se destila el aceite residual para obtener 9,75 g de éster etílico del ácido 2-[3-(4-fluorofenoxi)-4-oxo-ciclohexil]propiónico, punto de ebullición 120-140°C/0,05 mm.
- 5.
- 10.

- Se agita una mezcla de este material y 140 g de ácido polifosfórico a 20°C durante 10 minutos, se descompone con hielo y agua y se extrae con tres porciones de 250 cc de éter. Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con una porción de 150 cc de agua, una porción de 150 cc de hidróxido sódico 1N y tres porciones de 150 cc de agua, se seca con sulfato magnésico y se evapora, lo que da 7,8 g de éster etílico del ácido 8-fluoro-alfa-metil-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranoacético.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 6

Preparación de la sal (+)-alfa-metilbencilamínica del ácido (-)-8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.

- Se trata una solución caliente de 5,49 g de ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético racémico en 30 cc de etanol y 30 cc de acetonitrilo con 2,58 cc de d-(+)-alfa-metilbencilamina y se deja reposar durante 2 horas a 20°C. Se separa el precipitado por filtración y se lava con acetonitrilo y éter, lo que da 6,54 g de
- 25.



sólido blanco, punto de fusión 172-180°C, descomposición;
alfa_D^{25,4°} = + 4,3° (c = 0,98 %, metanol), que se cristaliza
sucesivamente en etanol-acetonitrilo, metanol-acetonitrilo
y etanol, lo que dá 574 mg de la sal (+)-alfa-metilbencil-

5. amínica del ácido (-)-8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-
-acético cristalina blanca, punto de fusión 184-185°C;
alfa_D^{25,4°} = + 14,2° (c = 0,99 %, metanol).

EJEMPLO 7

10. Preparación de ácido (-)-8-cloro-alfa-metildibenzofuran-
-3-acético.

Se agita una mezcla de 503 mg de la sal (+)-alfa-
-metilbencilamínica del ácido (-)-8-cloro-alfa-metildiben-
zofuran-3-acético y 5 cc de hidróxido sódico 1N hasta que
se forma una solución límpida. La dilución con 10 cc de
15. agua y la acidificación mediante la instilación de 1 cc
de ácido clorhídrico concentrado dá un precipitado que se
separa por filtración, se lava con agua y se disuelve en
acetona. La evaporación del disolvente y la cristalización
del residuo en éter-pentano y luego en cloruro de metile-
20. no-éter-pentano dá 236 mg de ácido (-)-8-cloro-alfa-metil-
dibenzofuran-3-acético cristalino blanco, punto de fusión
156-157°C; alfa_D^{25,1°} = -44,4° (c = 0,99 %, metanol).

EJEMPLO 8

25. Preparación de la sal (-)-alfa-metilbencilamínica del
ácido (+)-8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.

Se combinan las aguas madres de la reacción y
las aguas madres de las tres primeras recristalizaciones
de la preparación de la sal (+)-alfa-metilbencilamínica
del ácido (-)-8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético y



- se evapora, lo que dá 3,27 g de residuo que se trata con 25 cc de hidróxido sódico 1N, se diluye con agua, se calienta con carbón y se filtra. Se acidifica el filtrado límpido con ácido clorhídrico concentrado y se separa el precipitado resultante mediante filtración se lava con agua y se disuelve en acetona. La evaporación del disolvente orgánico y el secado del residuo mediante destilación azotrópica con benceno dá 33,17 g de ácido bruto, el cual se disuelve en 125 cc de etanol caliente y se trata con 1,5 cc de 1-(-)-alfa-metilbencilamina. Se agita la mezcla resultante a la temperatura del ambiente y se separa el precipitado mediante filtración y se lava con etanol frío, lo que dá 2,36 g de sólido, punto de fusión 173-182°C, $\alpha_D^{25,4} = -8,8$ (c = 0,99%, metanol). Seis cristalizaciones en etanol dá 642 mg de la sal (-)-alfa-metilbencilamínica del ácido (+)-8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético, punto de fusión 179-180,5°C; $\alpha_D^{25} = -14,2$ (c = 1,0 %, metanol).

EJEMPLO 9

20. Preparación del ácido (+)-8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.
- Se diluye una solución de 600 mg de la sal (-)-alfa-metilbencilamínica del ácido (+)-8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético en 6 cc de hidróxido sódico 1N con 15 cc de agua, se acidifica con 1 cc de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 1 hora a 20°C. Se separa el precipitado por filtración, se lava con agua y se disuelve en acetona. La evaporación de esta solución y el secado del residuo mediante destilación azotrópica con benceno



dá un sólido que se recristaliza dos veces en éter-pentano lo que dá 253 mg de ácido (+)-8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético cristalino blanco, de punto de fusión 155-157°C; $\alpha_D^{25,1^\circ} = +43,7^\circ$ (c = 1,0%, metanol).

5.

EJEMPLO 10

A. Preparación del éster etílico del ácido 3-(8-cloro-3-dibenzofuranil)propiónico.

- Una solución de 3,07 g de éster etílico del ácido 3-[8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranil]propiónico en 250 cc de benceno se calienta a la temperatura de reflujo en atmósfera de nitrógeno mientras se adiciona, durante un período de media hora, una suspensión de 4,8 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 300 cc de benceno. Se calienta la mezcla a la temperatura de reflujo durante 66 horas y se enfría, se separa el sólido por filtración y se lava con benceno. La evaporación del filtrado dá un semi-sólido que se disuelve en cloruro de metileno y se filtra. La evaporación de los cuatos dá un aceite pardo que se disuelve en 150 cc de éter y se lava sucesivamente con una porción de 50 cc de hidróxido sódico 1N y cuatro porciones de 50 cc de agua. Se extraen las fases acuosas con dos porciones de 150 cc de éter y se secan las fases etéreas combinadas con sulfato sódico y se evaporan, lo que dá 2,02 g de aceite que se destila dos veces para obtener 832 mg de éster etílico del ácido 3-(8-cloro-3-dibenzofuranil)propiónico, punto de ebullición 176-181°C/0,15 mm.

El éster etílico del ácido 3-[8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranil]-propiónico utilizado ante-



riormente puede prepararse como sigue:

- Una solución de 16,8 g de éster etílico del ácido 3-(4-oxociclohexil)propiónico en 200 cc de éter se agita a -20°C mientras se instila, durante un período de diez minutos, 4,36 cc de bromo. Se agita luego durante 40 minutos más a 20°C y se lava sucesivamente con tres porciones de 100 cc de agua, una porción de 100 cc de solución saturada de bicarbonato sódico y tres porciones de 100 cc de agua. Se extraen las fases acuosas con dos porciones de 100 cc de éter y se secan las fases etéreas combinadas con sulfato magnésico y se evaporan, lo que da 23,6 g de éster etílico del ácido 3-(3-bromo-4-oxociclohexil)propiónico.

- Una mezcla de 10,9 g de 4-clorofenol, 23,6 g de carbonato potásico anhidro y 45 cc de dimetilformamida se agita durante 16 horas a 20°C y durante 15 minutos a 100°C, se enfría y se trata con una solución de 23,6 g de éster etílico del ácido 3-(3-bromo-4-oxociclohexil)propiónico en 45 cc de dimetilformamida durante un período de 1 hora y cuarto. Se calienta la suspensión resultante a 100°C durante 1 hora y media, se agita a 20°C durante 16 horas y se filtra. Se evapora el filtrado a presión reducida por debajo de 40°C y se mezcla el residuo con 200 cc de agua y se extrae con tres porciones de 200 cc de éter. Se lavan sucesivamente las fases etéreas con una porción de 200 cc de agua, tres porciones de 100 cc de hidróxido sódico 1N y tres porciones de 200 cc de agua, se seca con sulfato magnésico y se evapora, lo que da 19 g de éster etílico del ácido 3-[3-(4-clorofenoxy)-4-oxociclohexil]propiónico.

Se agita a 20°C, durante 65 minutos, una mezcla



de 15,8 g de éster etílico del ácido 3-[3-(4-clorofenoxi)-4-oxo-ciclohexil]propiónico y 162 g de ácido polifosfórico y luego se agita a 85-90°C durante diez minutos, se descompone con hielo y agua y se extrae tres veces con un volumen total de 1 litro de éter.

Se lavan sucesivamente las fases orgánicas con una porción de 150 cc de agua, una porción de 100 cc de hidróxido sódico 1N y cuatro porciones de 150 cc de agua, se seca con sulfato sódico y se evapora para obtener un residuo oleoso que se disuelve en cloruro de metileno y se filtra. La evaporación del eluato da 10,1 g de éster etílico del ácido 3-[8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-3-dibenzofuranil]propiónico.

B. Preparación del ácido 3-(8-cloro-3-dibenzofuranil)propiónico.

Se calienta a la temperatura de reflujo, durante 1 hora, una solución de 1,05 g de éster etílico del ácido 3-(8-cloro-3-dibenzofuranil)-propiónico en 50 cc de etanol con 25 cc de hidróxido sódico 1N y luego se concentra a presión reducida. Se diluye la suspensión residual con agua, se trata con 10 cc de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 16 horas a 20°C. Se separa el sólido por filtración, se lava con agua y se disuelve en tetrahidrofurano. La evaporación y el secado del residuo mediante destilación azeotrópica con benceno da un sólido que se cristaliza en acetona-cloruro de metileno-éter y se sublima a 160°C/0,15 mm, lo que da ácido 3-(8-cloro-3-dibenzofuranil)propiónico cristalino blanco, punto de fusión 174-178°C.



EJEMPLO 11

A. Preparación de éster metílico del ácido 8-cloro-3-dibenzo-
furan-acético.

5. Se somete a reflujo durante 8 horas, una mezcla de 2 g de ácido 8-cloro-3-dibenzofuran-acético, 200 cc de metanol y 0,5 cc de ácido sulfúrico y se evapora hasta alrededor de 20 cc a presión reducida. Se vierte el residuo sobre hielo y se extrae la mezcla con 100 cc de diclorometano. Se lava la fase orgánica a 0 - 5°C con 50 cc de salmuera, 50 cc de bicarbonato sódico saturado y luego se seca con 50 cc de salmuera y sulfato sódico. Después de evaporación y cristalización en diclorometano/n-hexano se obtiene 1,6 g de éster metílico del ácido 8-cloro-3-dibenzofuran-acético, punto de fusión 122-123°C.

15. B. Preparación de éster metílico del ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propiónico.

20. Se instila, durante 10 minutos, una solución de 584 mg de éster metílico del ácido 8-cloro-3-dibenzofuran-acético en 15 cc de triamida hexametilfosfórica seca a una suspensión de amida sódica en 50 cc de amoníaco líquido, preparada a partir de 48 mg de sodio. Se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura de reflujo, luego se adiciona 312 mg de yodometano, se prosigue la agitación durante 2 horas y media y se adicionan 400 mg de cloruro amónico. Después de la evaporación del amoníaco se disuelve el residuo en benceno y se lava la solución a unos 5°C con 20 cc de agua, 20 cc de ácido clorhídrico 1N, 20 cc de carbonato sódico 1N y 20 cc de una solución conteniendo 10% de tiosulfato sódico. Después de secado



- con salmuera y sulfato sódico se evapora la solución a presión reducida. Se filtra una solución del residuo en diclorometano y da, después de evaporación, 500 mg de producto cristalino constituido por el 87% de éster metílico del ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propiónico y el 11,5 % de éster metílico del ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-isobutírico. Este producto se cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla 1:1 de éter dietílico/ciclohexano en calidad de agente eluyente, obteniéndose así 360 mg de éster metílico del ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propiónico, punto de fusión 68°C.
- C. Preparación de ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propiónico.

- Se disuelven 360 mg de éster metílico del ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propiónico en una mezcla de 10 cc de metanol y 1 cc de hidróxido sódico 1N y se deja en reposo la mezcla durante 24 horas a 22°C. Luego se adiciona 1 cc de hidróxido sódico 1N y, después de otras 24 horas a 22°C, se evapora la solución en vacío. Se disuelve el residuo en cloroformo y se lava con hidróxido sódico 1N. Se acidifica el extracto alcalino hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae de nuevo con cloroformo. Después de secado con salmuera y sulfato sódico, la evaporación y cristalización en éter dietílico/n-hexano se obtienen 200 mg de ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propiónico puro, de punto de fusión 167-169°C.

EJEMPLO 12

- A. 8-cloro-3-hidroximetil-dibenzofurano.

Se adiciona bajo atmósfera de nitrógeno, a 35°C una solución de 12 g de éster etílico del ácido 8-cloro-



- 3-dibenzofuran-carboxílico en 400 cc de éter seco a una suspensión de 2 g de hidruro de aluminio-litio en 100 cc de éter dietílico seco. Se agita la mezcla a 35°C durante 1 hora y luego se enfría y descompone con hielo y se agita de nuevo durante 1 hora a 0 - 5°C. Se adicionan 300 cc de ácido clorhídrico 1N. Se lava la solución etérea tres veces con 70 cc de salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se cristaliza el residuo en cloroformo/n-hexano. Se aislan 8 g de 8-cloro-3-hidroximetil-dibenzofurano, punto de fusión 160-163°C.

B. Preparación de 8-cloro-3-dibenzofuran-acetonitrilo.

- Se adiciona, a 60°C, una solución de 6,2 g de 8-cloro-3-clorometil-dibenzofurano en 50 cc de sulfóxido de dimetilo puro a una solución de 1,55 g de cianuro sódico en 80 cc de sulfóxido de dimetilo puro. Se agita la mezcla durante 5 horas a 60°C y, después de enfriada, se vierte en una suspensión a 100 g de hielo en 200 cc de agua fría. Se filtra el material sólido y se disuelve en 500 cc de cloroformo y se filtra. Se lava la solución con 200 cc de ácido clorhídrico 1N y 200 cc de bicarbonato sódico saturado, luego se seca con salmuera y sulfato sódico y se evapora. La cristalización del residuo en cloroformo/éter da 4,5 g de 8-cloro-3-dibenzofuran-acetonitrilo, punto de fusión 170-174°C.

- El 8-cloro-3-clorometil-dibenzofurano utilizado anteriormente se prepara como sigue:

Se agita a 50°C una solución de 6 g de 8-cloro-3-hidroximetil-dibenzofurano en 300 cc de benceno seco y 120 cc de p-dioxano seco. Se adicionan lentamente 2,11 cc



- de piridina seca y luego 2,68 cc de cloruro de tionilo. Se agita la mezcla durante 4 horas a 50°C y luego se extrae a 0°C con bicarbonato sódico saturado. Después de secado con salmuera y sulfato sódico se evapora la solución para obtener 6,2 g de 8-cloro-3-clorometil-dibenzofurano cristalino.
- 5.
- C. Preparación de 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)propionitrilo.
- Se instila una solución de 483 mg de 8-cloro-3-dibenzofuran-acetonitrilo en 15 cc de triamida hexametilfosfórica seca a una suspensión de amida sódica obtenida a partir de 50,6 mg de sodio en 50 cc de amoníaco líquido. Se agita la mezcla durante 2 horas a la temperatura de reflujo y luego se adicionan 313 mg de yodometano y se prosigue la agitación durante 1 hora. Se adicionan 200 mg de cloruro amónico y 100 cc de éter dietílico. Después de la evaporación del amoníaco se lava secuencialmente la solución con ácido clorhídrico 1N, bicarbonato sódico saturado y tiosulfato sódico al 10%, luego se seca con salmuera y sulfato sódico y se evapora. Se disuelve el residuo en éter dietílico/ciclohexano 1:2 y se filtra, lo que da 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propionitrilo, punto de fusión 113-116°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- D. Preparación de ácido 8-cloro-3-dibenzofuranacético.
- Se adicionan 5 cc de hidróxido sódico 1N a una solución de 300 mg de 8-cloro-3-dibenzofuran-acetonitrilo en una mezcla de 15 cc de n-butanol y 5 cc de dioxano. Se agita la solución a la temperatura de reflujo durante 48 horas y se evapora bajo presión reducida. Se extrae el residuo con agua caliente. Se ajusta el filtrado a pH 1
- 25.



con ácido clorhídrico concentrado y se enfría la mezcla, La cristalización del sólido resultante en cloroformo/éter dietílico da 120 mg de ácido 8-cloro-3-dibenzofuranacético, punto de fusión 220-223°C.

5. De modo análogo al descrito en el Ejemplo 12 se convierte el 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propionitrilo en el ácido 2-(8-cloro-3-dibenzofuran)-propiónico que tiene un punto de fusión de 159-161°C.

EJEMPLO 13

10. A. Preparación de la sal sódica del ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético.

Se instila una solución de 0,23 g de sodio en 20 cc de metanol a una solución de 2,74 g de ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético en 150 cc de metanol

15. absoluto. Al cabo de 10 minutos se evapora la mezcla reaccional hasta sequedad bajo presión reducida, lo que da 2,91 g de un residuo blanco. Después de recristalización en metanol/éter se obtienen 2,6 g de la sal sódica, punto de fusión 302-305°C.

20. B. Preparación de la sal aluminica del ácido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran-3-acético.

Se mezcla por instilación una solución de una sal sódica, obtenida como se ha descrito anteriormente a partir de 0,23 g de sodio y 2,74 g de ácido 8-cloro-alfa-

25. -metil-dibenzofuran-3-acético, con una solución de 0,44 g de cloruro de aluminio seco en 100 cc de metanol absoluto. Al cabo de 10 minutos se separa por filtración el precipitado blanco formado y luego se lava secuencialmente con agua, metanol y éter, con lo que se obtienen 2 g de la



sal aluminica con un punto de fusión de 300°C.

EJEMPLO 15

De forma convencional se preparan pastillas de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
5. Acido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran- -3-acético racémico	25 mg
Dihidrato de fosfato dicálcico	175 mg
Almidón de maíz	24 mg
10. Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
Peso total	225 mg

EJEMPLO 16

De forma convencional se preparan cápsulas de la composición siguiente:

	<u>Por cápsula</u>
15. Acido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran- -3-acético racémico	50 mg
Lactosa	125 mg
Almidón de maíz	30 mg
20. Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

EJEMPLO 17

De forma convencional se preparan pastillas de la composición siguiente:

	<u>Por pastilla</u>
25. Acido 8-cloro-alfa-metildibenzofuran- -3-acético racémico	100 mg
Lactosa	202 mg
Almidón de maíz	80 mg



Almidón de maíz prehidrolizado	20 mg .
Estearato cálcico	<u>8 mg</u>
Poso total	410 mg

EJEMPLO 18

5. De forma convencional se preparan supositorios de la composición siguiente:

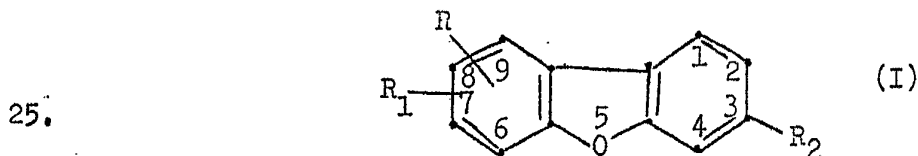
	Por supositorio
	<u>de 1,3 g</u>
Acido 8-cloro-alfa-metildibenzo-	
10. furan-3-acético racémico	0,025 mg
Aceite de coco hidrogenado	1,230 mg
Cera de Carnauba	0,045 mg

- . -

N O T A

15. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 435.341 del 6 de Marzo de 1975, con prioridad de la solicitud de patentes U.S.A., nº 448.853 del 7 de marzo de 1974, suiza nº 1956/75 del 17 de febrero de 1.975 y U.S.A. nº 548.658 del 10 de Febrero de 1975.

20. 1. Procedimiento para la preparación de dibenzofuranos de la fórmula general

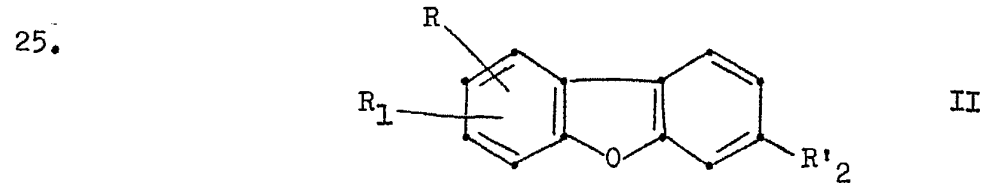


on la quo

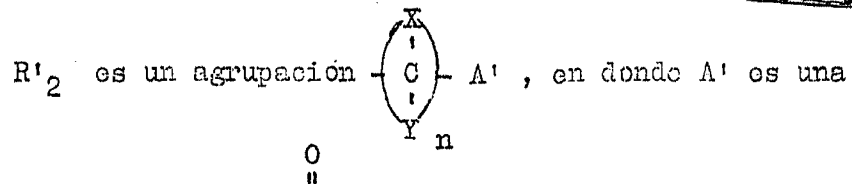


- R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-alquilamino inferior, sulfanoilo, di-alquilsulfanoilo inferior o difluorometilsulfonilo;
5. R_1 es halógeno, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamido, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-alquilamino inferior, sulfanoilo, di-alquilsulfanoilo inferior o difluorometilsulfonilo o
10. R tomado junto con un R_1 adyacente es alquilen-dioxilo inferior;
15. R_2 es $\begin{matrix} X \\ | \\ C \\ | \\ Y \end{matrix} - A$, en donde A es una agrupación $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-B \end{matrix}$, en donde B es hidroxilo,
20. X e Y son hidrógeno o alquilo inferior y n tiene un valor comprendido entre 1 y 7;

y sus sales, caracterizado porque se saponifica un compuesto de la fórmula general



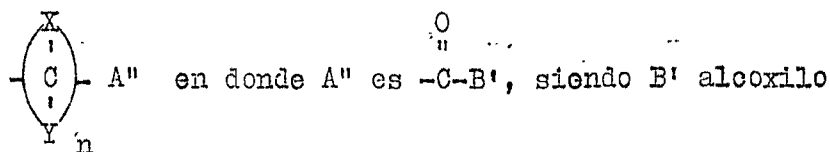
en la que



5. agrupación $\begin{matrix} O \\ || \\ -C-B' \end{matrix}$, donde B' es alcoxilo inferior y R y R_1 tienen el significado expuesto en la fórmula I; o A' es ciano,
10. R es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino- o di-alquilamino inferior o difluorometilsulfonilo,
15. R_1 es halógeno, ciano, alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior, alcoxilo inferior, acilo, acilamido, benciloxilo, alquiltio inferior, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo, carbo-alcoxilo inferior, nitro, amino, mono- o di-alquilamino inferior o difluoro-metilsulfonilo, o
20. R tomado junto con un R_1 adyacente es alquilen-dioxilo inferior y

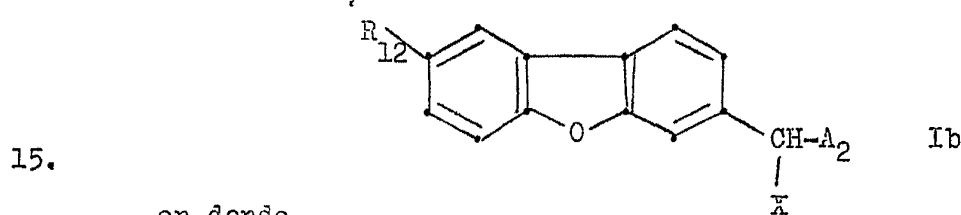
X , Y y n tienen el significado antes indicado, porque si se desea se convierten ácidos o bases de la fórmula I en sales y porque, si se desea, se resuelve un racemato obtenido en sus isómeros ópticamente activos y se aísla el isómero deseado.

25. 2. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en una forma selectiva de realización se verifica la saponificación sobre un compuesto de la fórmula II en donde R'_2 es una agrupación



5. inferior y R, R₁, X, Y y n tienen el significado expuesto en la fórmula I, porque, si se desea, ácidos o bases de la fórmula Ia se convierten en sales y porque, si se desea, se resuelve un racemato en sus isómeros ópticamente activos y se aísla el isómero deseado.

10. 3. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado también selectivamente en que cuando los compuestos de la fórmula general I, adoptan la estructura



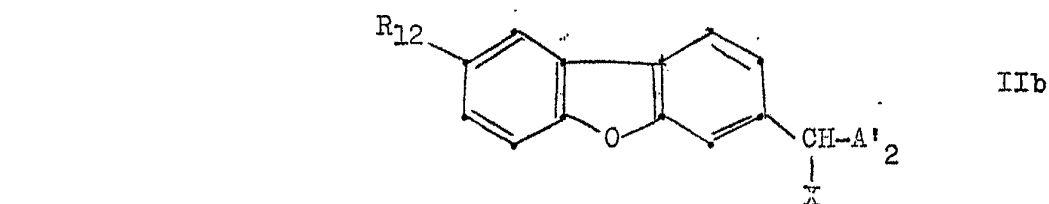
en donde

R₁₂ es halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, benciloxilo, nitro, amino, alquinoilamido inferior o trifluorometilo,

20. A₂ es una agrupación $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} \end{array}$ B, en donde B es hidroxilo, y

X es hidrógeno o alquilo inferior,

y sus sales, la saponificación se verifica sobre un compuesto de la fórmula



Handwritten signature or initials.



en donde

A'_2 es ciano o una agrupación $\begin{matrix} O \\ | \\ -C-B' \end{matrix}$, en donde
 B' es alcoxilo inferior y

R_{12} y X tienen el significado expuesto en la fórmula Ib,

5.

porque si se desea se convierten ácidos o bases de la fórmula I en sales y porque, si se desea, se resuelve un racemato obtenido en sus isómeros ópticamente activos y se aísla el isómero deseado.

10.

4. Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque más particularmente se saponifica un compuesto de la fórmula IIb, en donde especialmente A'_2 es una agrupación $\begin{matrix} O \\ | \\ -C-B' \end{matrix}$, en donde B' es alcoxilo inferior y porque, si se desea, se convierten

15.

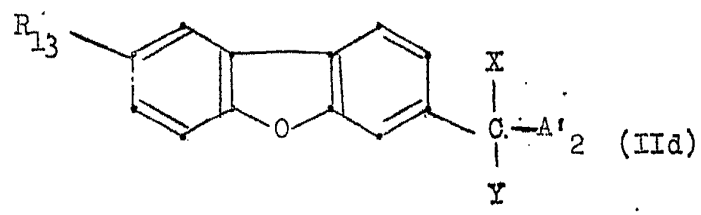
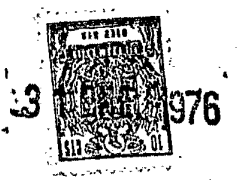
ácidos o bases de la fórmula I en sales y porque, si se desea, se resuelve un racemato obtenido en sus isómeros ópticamente activos y se aísla el isómero deseado.

20.

5. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula II, o selectivamente IIb, en donde R es hidrógeno y R_1 o R_{12} es halógeno.

25.

6. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque selectivamente se utiliza en calidad de material de partida un compuesto de la fórmula II con la estructura



- 5. en la que
 - A'2 tiene el significado expuesto en la reivindicación 3 ;
 - R13 es halógeno, alquilo inferior o alcoxilo inferior y
- 10. X e Y son halógeno o alquilo inferior.

- 7. Procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5 y 6, caracterizado porque de una forma muy particular se utiliza como material de partida el éster metílico o etílico del ácido 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acético o el 8-cloro-alfa-metil-dibenzofuran-3-acetonitrilo racémico y se aísla el racemato obtenido en dicha forma o en forma de uno de sus antípodas ópticos.

- 8. Procedimiento para la preparación de dibenzofuranos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 47 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 31 ENE. 1976
p.a.

JAIMÉ USERN
p. a.
[Signature]
Firmado: JOSE L. MORA

[Handwritten mark]