



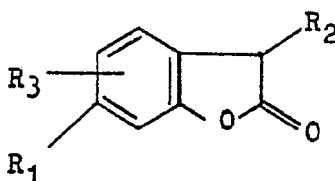
ES 445922 (10) A1
FECHA DE PUBLICACION
10 MAR. 1976

PATENTE DE INVENCION

(60) PRIORIDADES (61) NUMERO		(62) FECHA	(63) PAIS
3129/75		12 de marzo de 1975	SUIZA
9678/75		24 de julio de 1975	SUIZA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(61) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
	C07D//A61K		
(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOFURANONA.			
(71) SOLICITANTE (ES) SANDOZ A.G.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, SUIZA.			
(62) INVENTOR (ES) Dr. Annemarie Glosse., Dr. Walter Hafliiger., Dr. Daniel Hauser			
(72) TITULAR (ES)			
(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO			

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos de fórmula 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,

10

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior, y

R_3 es halógeno, nitro, alquilo inferior, metil-tio, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi o acilamino,

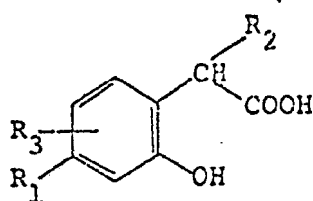
15

con la condición de que R_2 no puede significar hidrógeno cuando R_3 se encuentra en la posición 5, y cuando R_1 y R_3 significan una cadena alquílica lineal de 1 a 5 átomos de carbono, y son idénticas,

20

así como con procedimientos para la producción de los mismos.

De acuerdo con la invención los nuevos compuestos de fórmula I pueden obtenerse lactonizando compuestos de fórmula II,



II

5 en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados
 arriba indicados.

 Cuando R₁ significa cicloalquilo, entonces
este radical preferentemente contiene de 5 a 7 átomos de
carbono y significa particularmente ciclopentilo o ciclo-
10 hexilo. Cuando R₁ significa alquilo, entonces éste pre-
ferentemente contiene de 3 a 6, especialmente 3 6 4
átomos de carbono, y preferentemente es ramificado y
significa especialmente isobutilo o isopropilo.

 Cuando R₂ significa alquilo inferior, entonces
15 éste contiene de 1 a 4 átomos de carbono y preferente-
mente significa metilo.

 El sustituyente R₃ significa preferentemente
halógeno, a saber cloro, bromo o flúor, y preferentemente
significa cloro. Cuando R₃ es alquilo inferior o alcoxi
20 inferior, entonces contiene preferentemente de 1 a 4,
p.ej. 2, o particularmente 1 átomo de carbono. Cuando R₃
significa un radical aciloxi o acilamino, entonces éste
contiene preferentemente de 1 a 4, especialmente 2 átomos
de carbono. R₃ se encuentra preferentemente en la posi-
25 ción 5.

 La lactonización de compuestos de fórmula II

de acuerdo con el procedimiento de la invención se efectúa de acuerdo con métodos de por sí conocidos, p.ej. tal como se describe en el Ejemplo 1.

5 Los compuestos de fórmula II, usados como productos iniciales, pueden obtenerse de acuerdo con métodos de por sí conocidos. Estos compuestos se derivan en la forma usual de los compuestos correspondientes de fórmula II, en donde R_2 y R_3 significan hidrógeno y en donde facultativamente el grupo hidroxilo
10 en la estructura del anillo puede estar protegido temporalmente por un grupo alcoxi y el grupo carboxilo libre puede estar protegido temporalmente por un grupo éster.

15 Los compuestos de fórmula I exhiben efectos farmacológicos y, por lo tanto, su uso está indicado como medicamentos. Así, los compuestos de fórmula I poseen un efecto inhibidor de edemas e inhibidor de inflamaciones.

20 Además los compuestos de fórmula I poseen un efecto antipirético y analgésico. Finalmente, son adecuados como inhibidores de la agregación de las plaquetas sanguíneas.

25 Los compuestos de fórmula I pueden usarse como medicamentos junto con los adyuvantes farmacéuticos usuales en preparaciones galénicas, p.ej. tabletas,

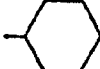
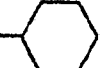
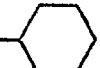
cápsulas o soluciones. Estas preparaciones galénicas pueden producirse de acuerdo con métodos de por sí conocidos.










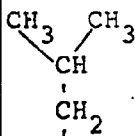


5 En los Ejemplos no limitativos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

EJEMPLO 1: 5-cloro-6-ciclohexil-2,3-dihidrobenzofurano-
na-2

10 5 g de ácido 3-cloro-4-ciclohexil-6-hidroxi-fenilacético se disuelven con calentamiento en tolueno, se añaden 50 mg de ácido p-toluenosulfónico y a continuación se hierve en un separador de agua durante 3 horas. El aceite obtenido después de la evaporación se purifica sobre una cantidad 100 veces mayor de gel de sílice Merck. El producto deseado se eluye con cloroformo y se recrista-
15 liza de cloruro de metileno/éter de petróleo. Los cristales tienen un P.F. de 100-102°.

20 Los compuestos siguientes de fórmula I se producen en forma análoga, R₁, R₂ y R₃ teniendo los significados siguientes:

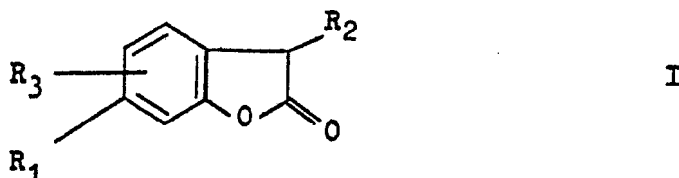
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
2		H	5-Br	124 - 126 °
3		H	7-Br	108 - 109 °
4		H	5-NO ₂	132 - 133 °

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
5		CH ₃	5-Cl	92 - 93°
6		CH ₃	5-NO ₂	94 - 95°
7		H	5-Cl	111 - 112°
8		H	5-CH ₃	157 - 158 °
9		CH ₃	5-Cl	88 - 89 °
10		H	5-CH ₃	77 - 78 °
11		CH ₃	5-OCH ₃	amorfo
12		H	5-CH ₃ CONH	195 - 196 °
13		H	5-CH ₃ S	104 - 105 °
14		H	5-Cl	28 - 29 °
15		H	5-OH	amorfo
16		H	5-CH ₃ COO	amorfo

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

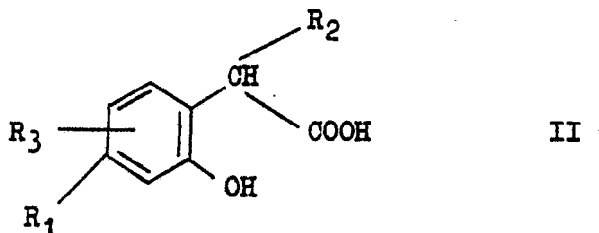
REIVINDICACIONES

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



15 en donde R₁ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo; R₂ es hidrógeno o alquilo inferior, y R₃ es halógeno, nitro, alquilo inferior, metiltio, hidroxilo, alcoxi inferior, aciloxi o acilamino, con la condición de que R₂ no puede significar hidrógeno cuando R₃ se encuentra en la posición 5, y cuando R₁ y R₃ significan una cadena alquílica lineal de 1 a 5 átomos de carbono, y son idénticas, caracterizado porque se lactonizan compuestos de fórmula II,

20



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados previamente
te indicados.

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

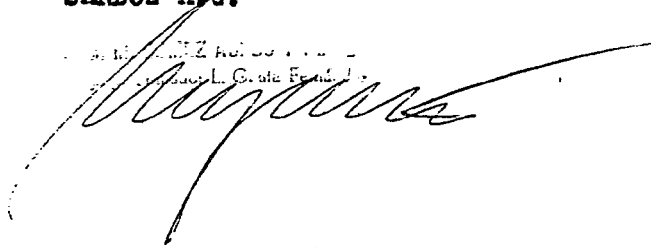
Esta Memoria consta de 8 hojas, escritas a má-
quina por una sola cara.

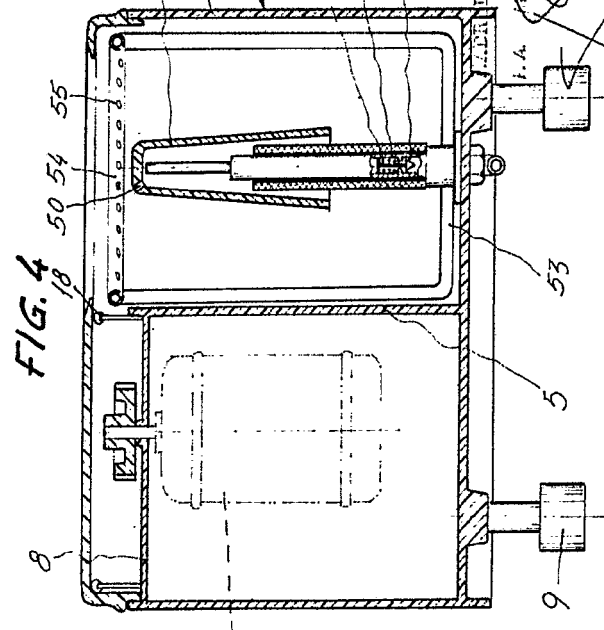
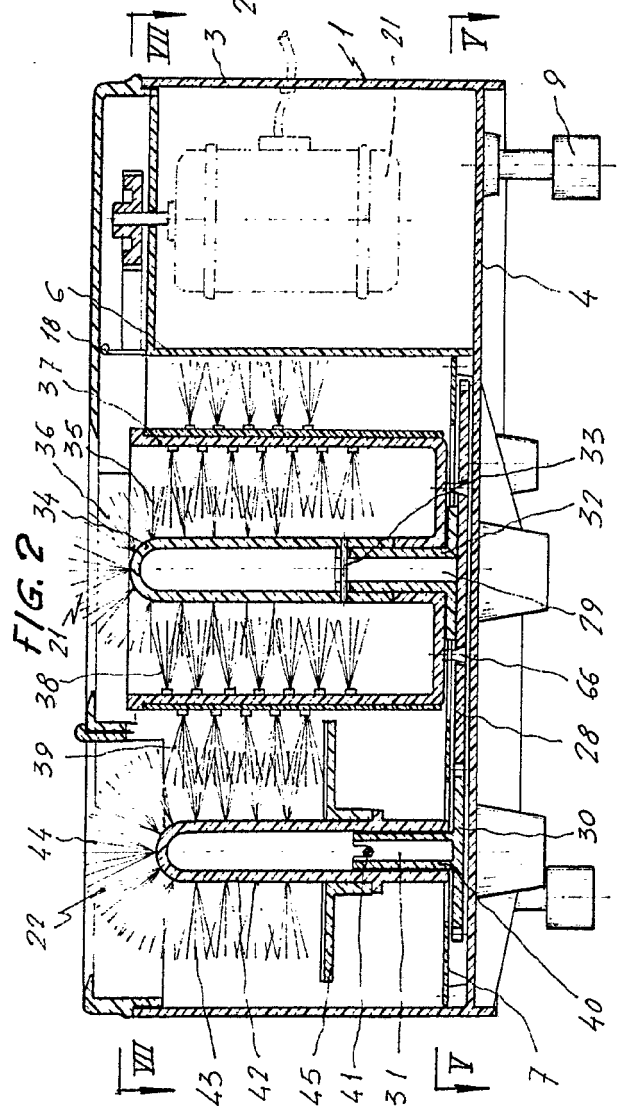
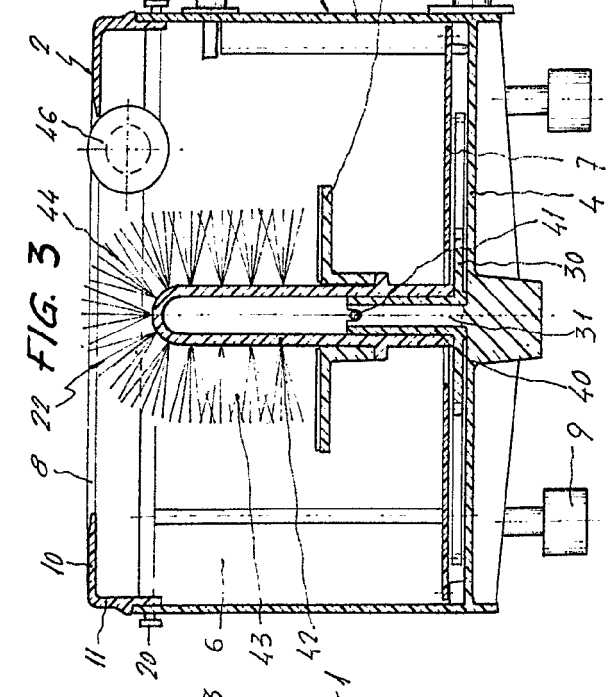
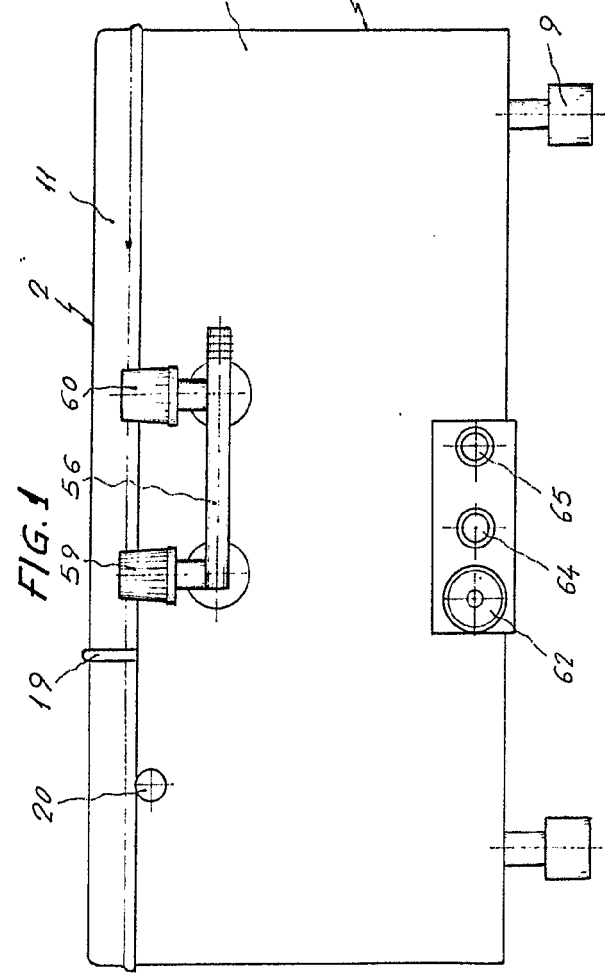
Madrid

27 ABR. 1977

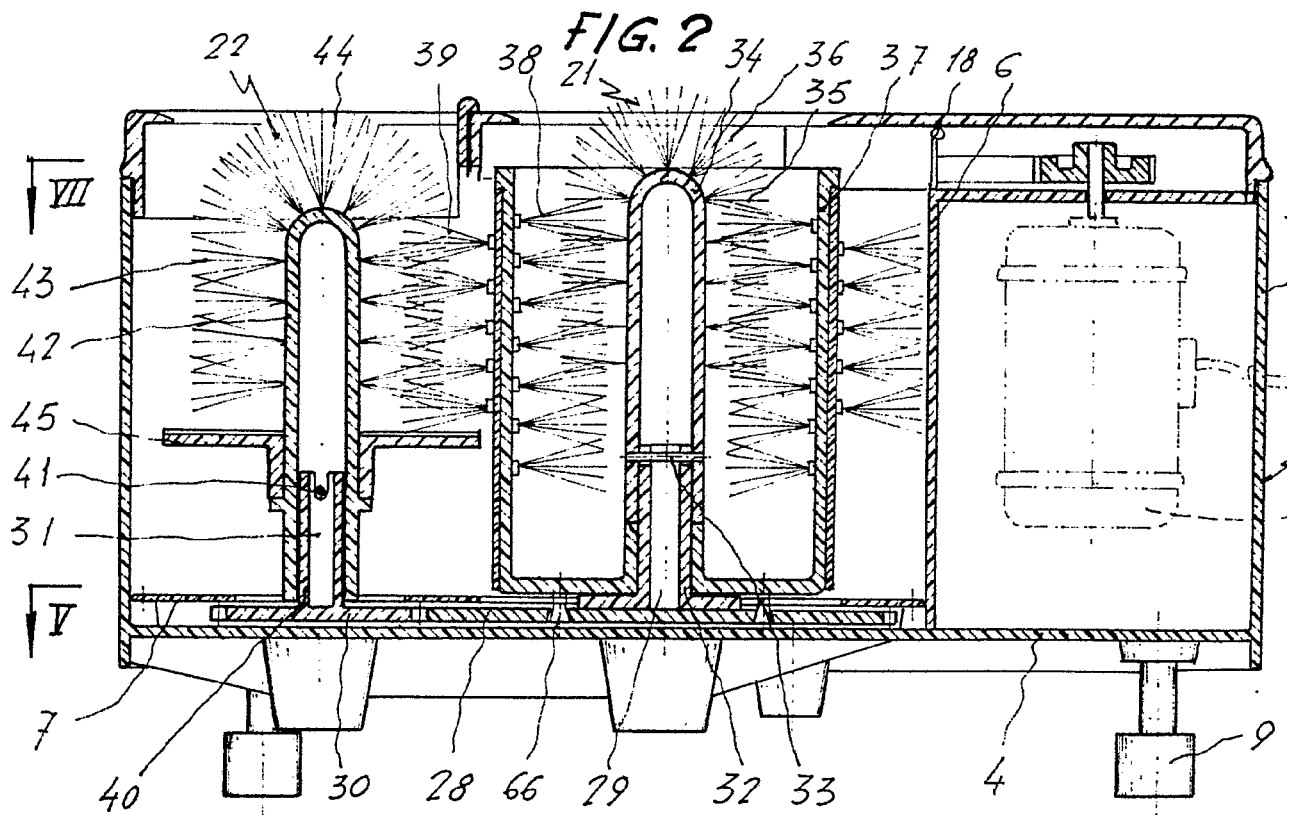
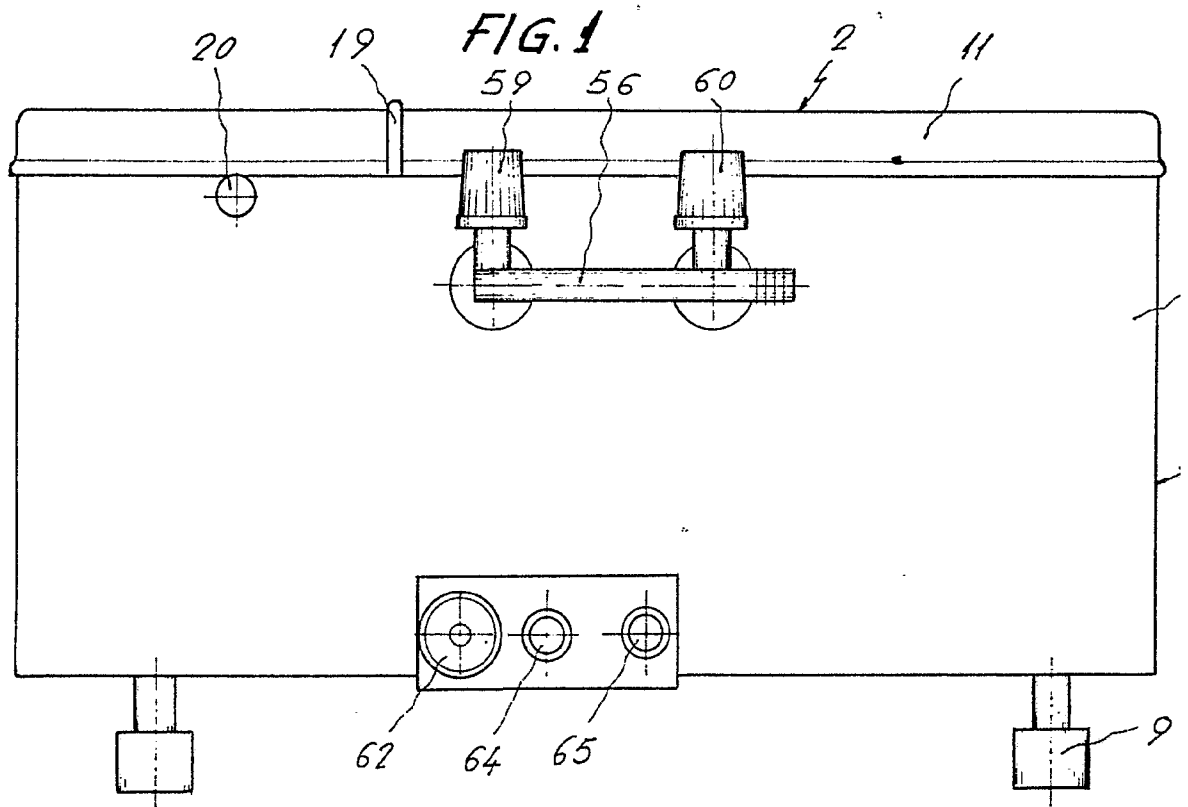
SANDOZ A.G.

[Faint, illegible text]

A large, stylized handwritten signature in dark ink, written over the faint typed text.



P. 17 MAR. 1976
 D. EDUARDO BUZZANCA CAÑELLAS
[Signature]



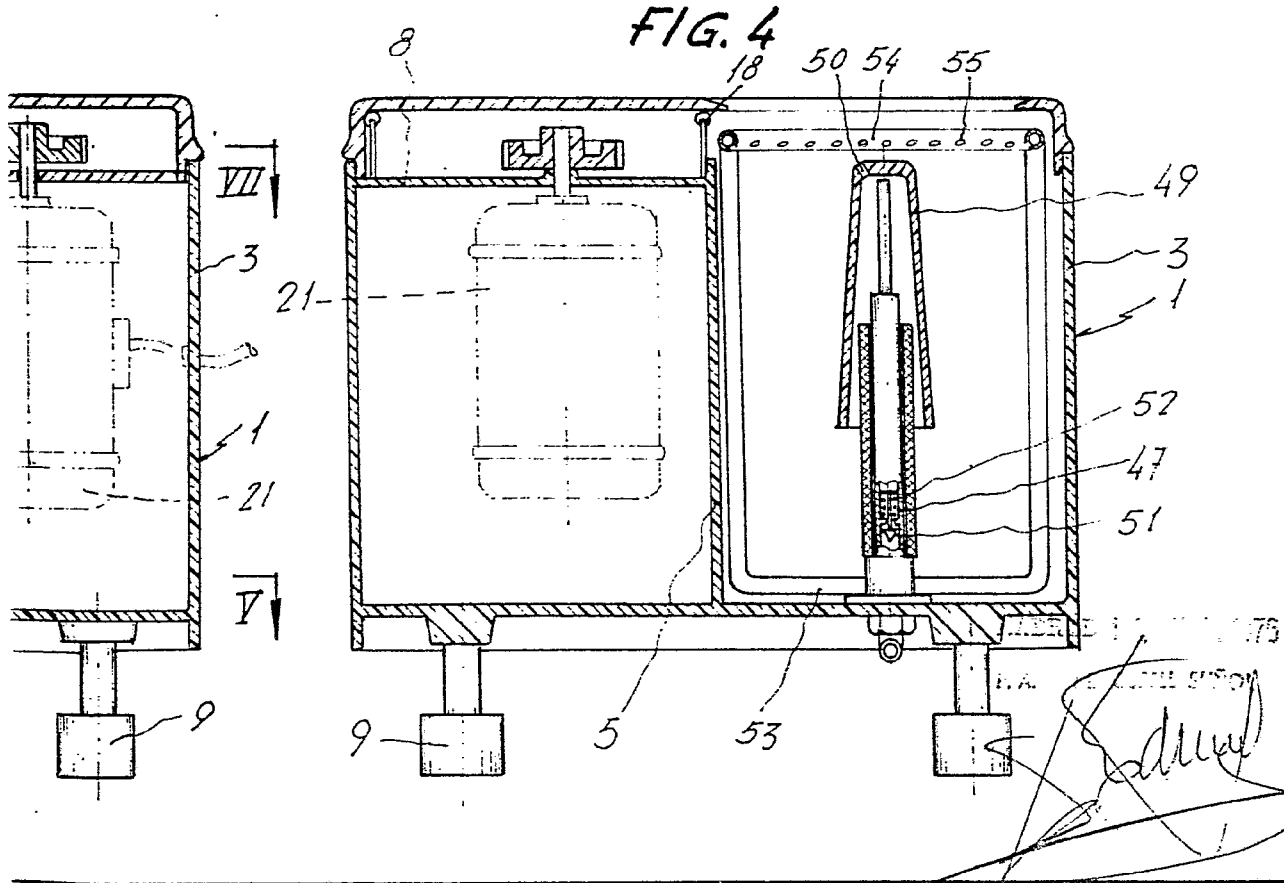
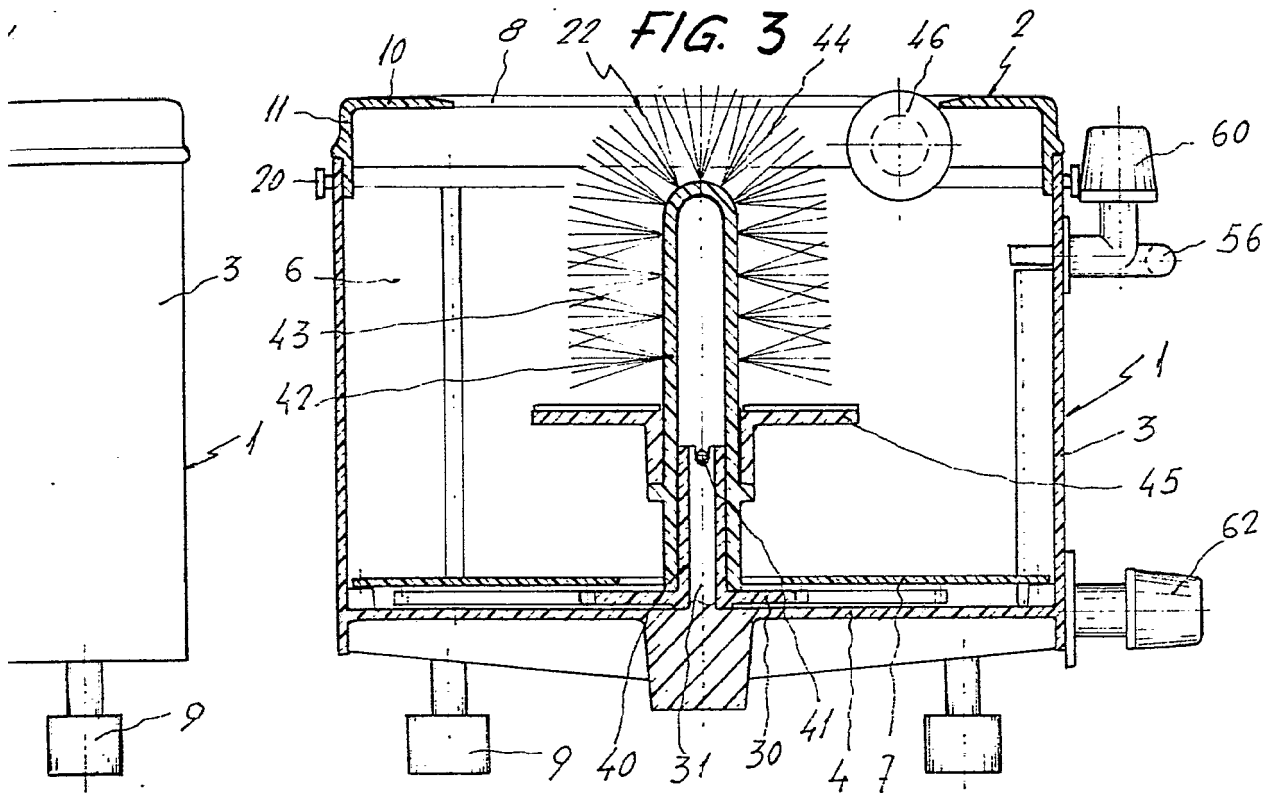


FIG. 5

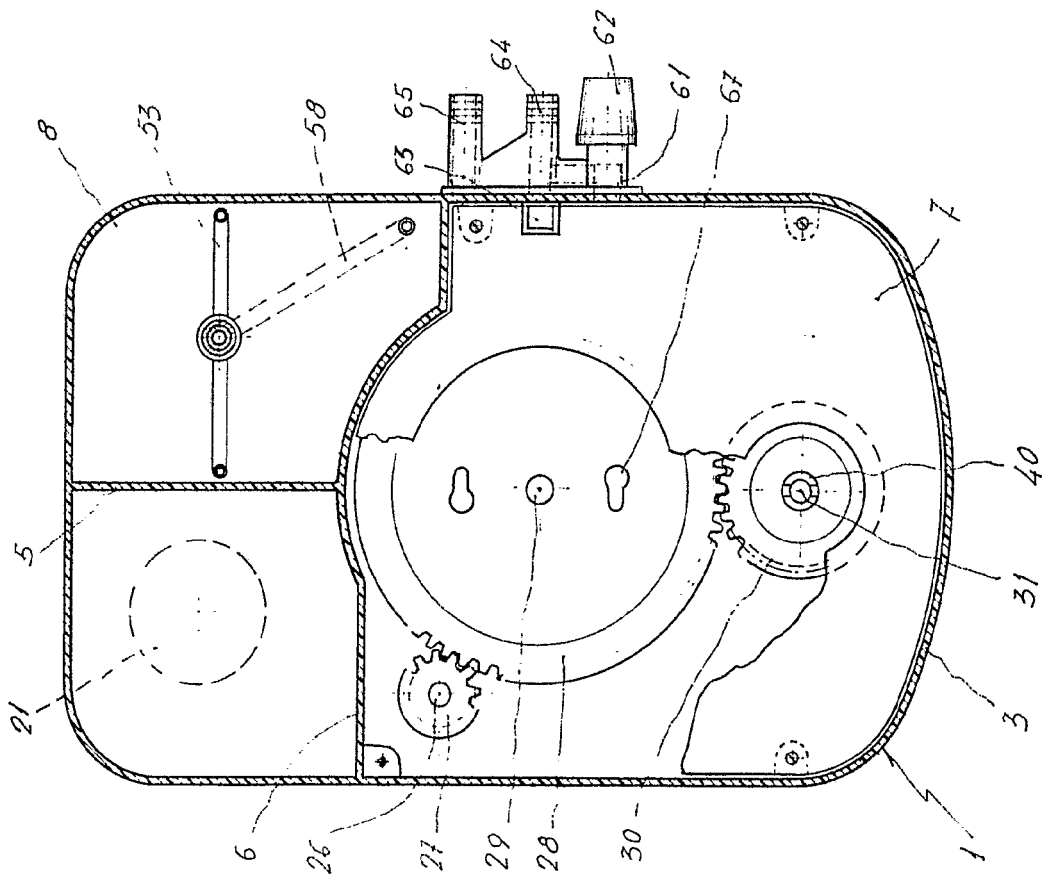
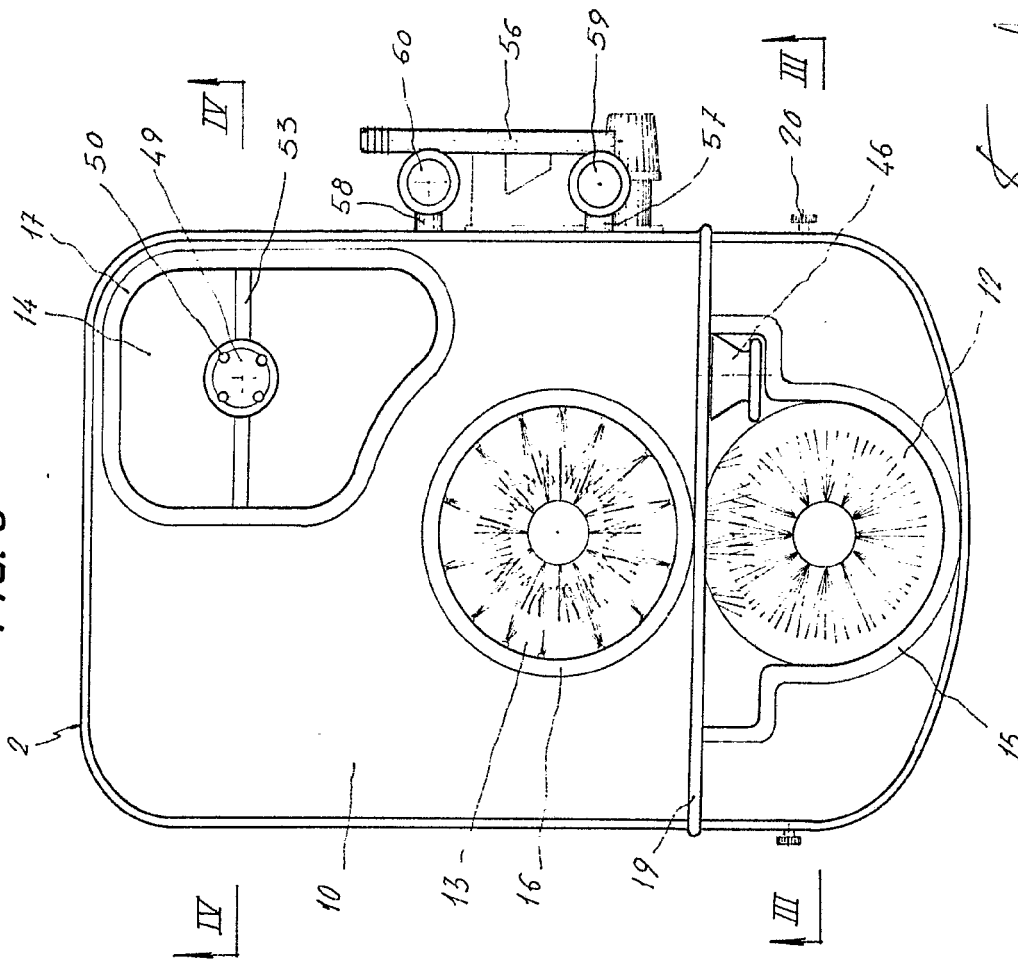


FIG. 6



Eduardo

FIG. 5

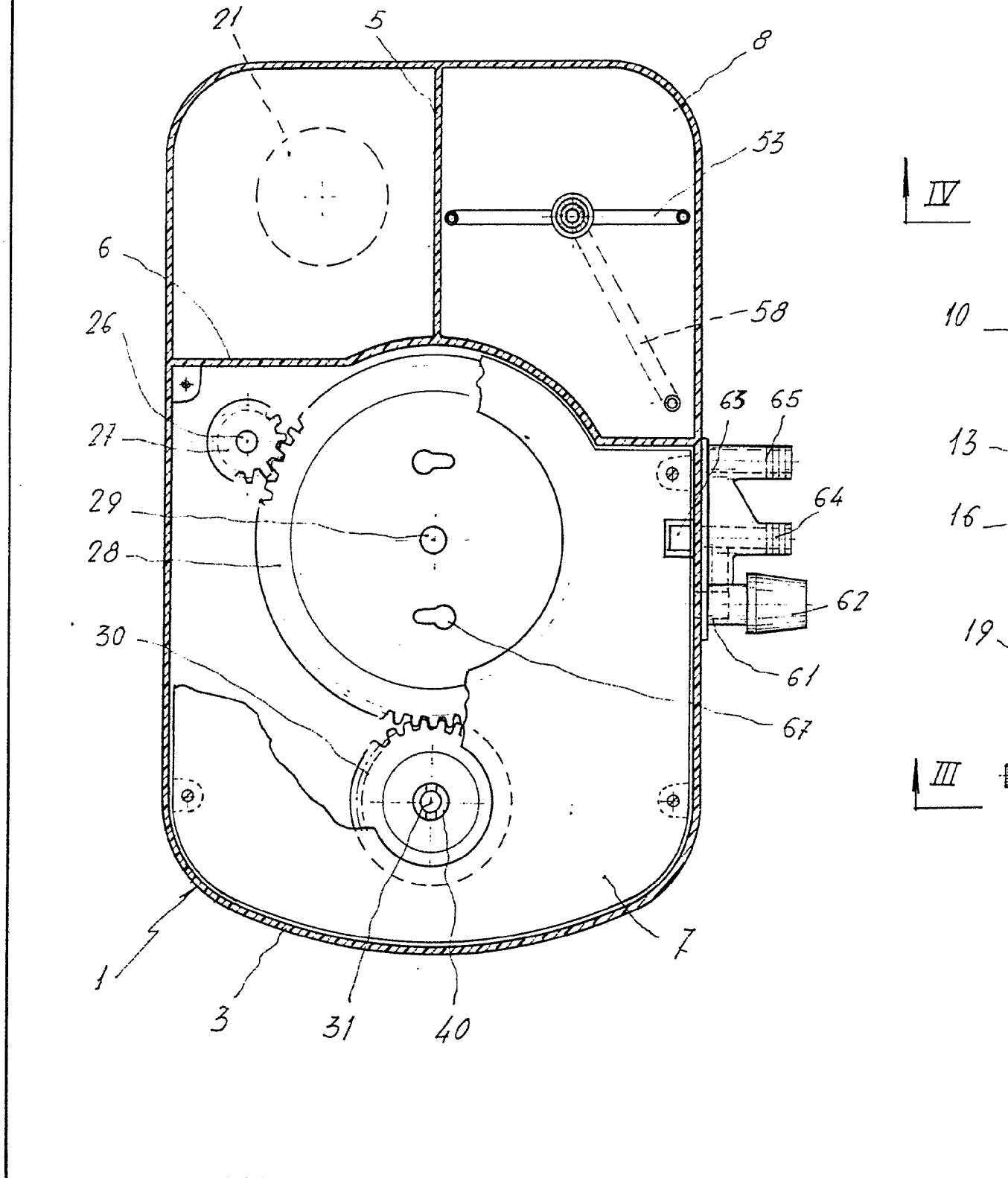
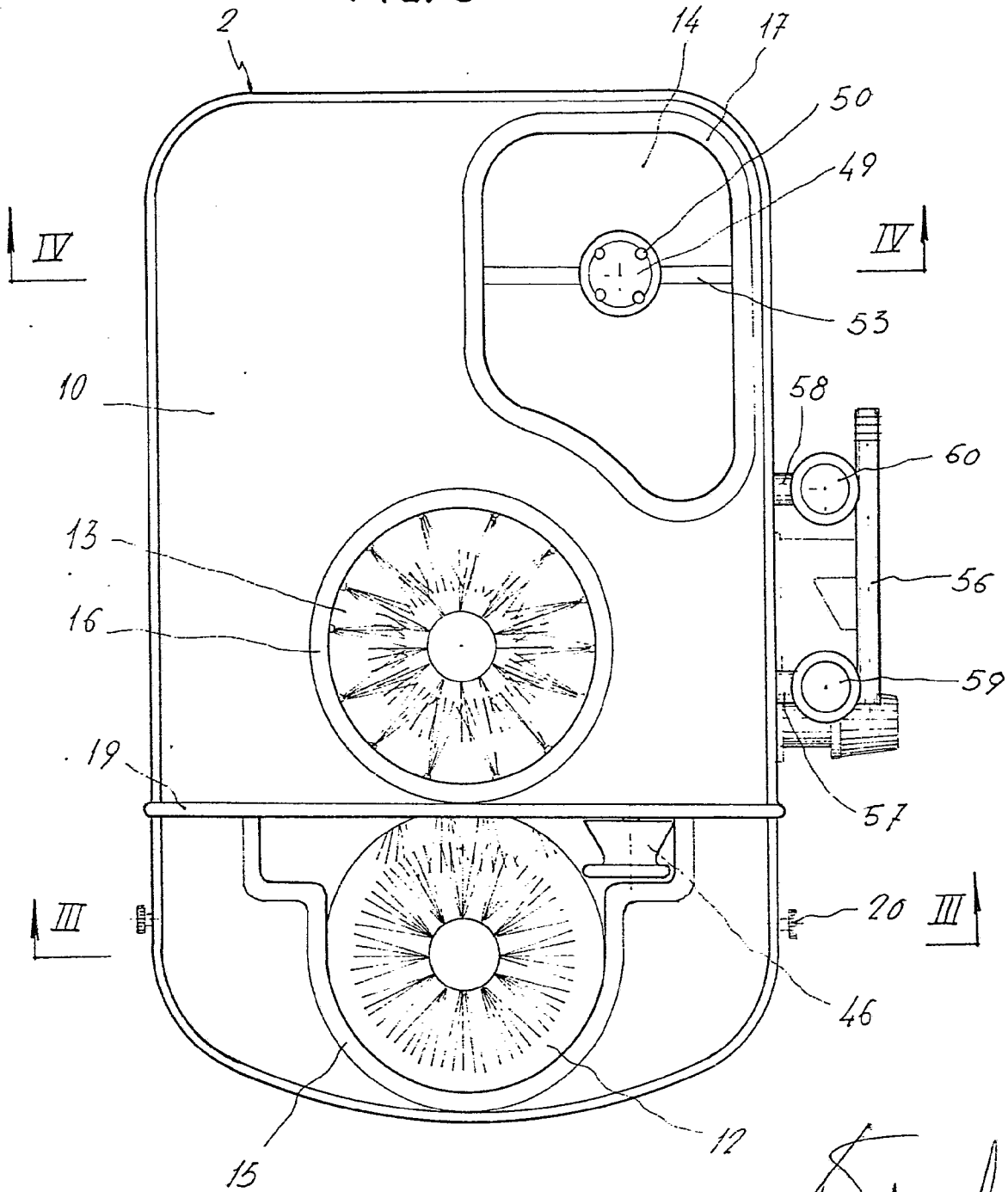


FIG. 6



[Handwritten signature]

FIG. 7

