



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 484.115	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 12-9-79	

PATENTE DE INVENCION

El presente documento describe y reivindica el contenido de la invención referida.

39 PRIORIDADES: 41 NUMERO 36705/78	42 FECHA 13 de septiembre de 1.978	43 PAIS Inglaterra
--	---------------------------------------	-----------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D307/83; A61K 31/34	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AURONA
--

71 SOLICITANTE (ES) LILLY INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Henrietta House, Henrietta Place, Londres W.a., Inglaterra

72 INVENTOR (ES) Stephen Richard Baker. William James Ross. William Boffey Jamieson.

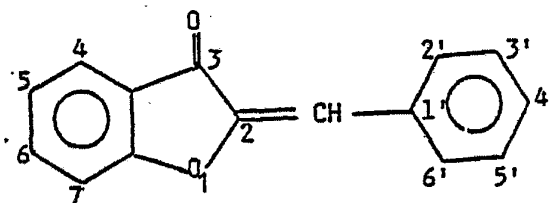
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO
--

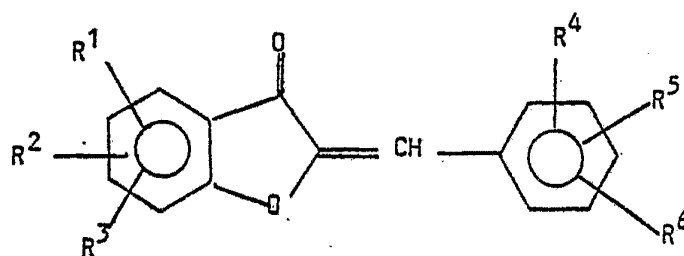
Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de aurona que poseen una valiosa actividad farmacológica.

5 En los últimos años, se han realizado grandes esfuerzos para descubrir nuevos compuestos útiles en el alivio de enfermedades alérgicas y, en particular, existe la necesidad de encontrar agentes terapéuticos que sean eficaces en el tratamiento de estados inmediatos de hipersensibilidad, tal como asma.

10 Se ha descubierto que dicha actividad de utilidad es aportada por ciertos derivados de aurona que poseen el siguiente esqueleto básico:



15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una aurona sustituida de fórmula I:



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y representan cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆,

5 alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, amido, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alqueno C₂₋₄, carboxilo, tetrazol-5-ilo o -CH=CHCOOH; o en donde R¹ y R² tomados conjuntamente representan un grupo de fórmula -CH=CH-CH=CH-; a condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea carboxilo, tetrazol-5-ilo o -CH=CHCOOH; o una sal o éster farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 Los compuestos de fórmula I pueden existir en la forma (E)- ó (Z)-, prefiriéndose la forma (Z).

15 Un grupo más particular de compuestos es aquel de fórmula (I) en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se definen como anteriormente a condición de que cuando R¹, R² y R³ son todos hidrógenos, al menos uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es tetrazol-5-ilo ó -CH=CHCOOH. Es preferible que el anillo benzofurano no esté sustituido y de este modo un grupo preferido de compuestos es aquel de fórmula I en donde al menos uno de los radicales R¹, R² y R³ es distinto a hidrógeno.

20 Otro grupo particular de compuestos es aquel de fórmula I en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los valores anteriormente indicados, a condición de que cuando uno de R¹, R² y R³ sea carboxilo, al menos uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es halógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, amido, ciano, nitro, carboxilo, tetrazol-5-ilo o
25 -CH=CHCOOH. Frecuentemente se prefiere que al menos uno de los sustituyentes sobre el anillo bencénico libre sea uno de tales sustituyentes y, por tanto, un grupo preferido es aquel de fórmula I en donde al menos uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es halógeno, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo
30 C₁₋₆, amido, ciano, nitro, carboxilo, tetrazol-5-ilo o

-CH=CHCOOH.

Un grupo especialmente preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en donde al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 es distinto a hidrógeno y al menos uno de R^4 , R^5 y R^6 es halógeno, cicloalquilo C_{3-8} , fenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} , amido, ciano, nitro, carboxilo, tetrazol-5-ilo o -CH=CHCOOH.

El término "halógeno" significa especialmente cloro, bromo y fluor. El término "alquilo C_{1-6} " incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isobutilo, butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo, prefiriéndose metilo, etilo o terc-butilo. El término "alcoxi C_{1-6} " incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y con preferencia metoxi. El término "cicloalquilo C_{3-8} " es preferiblemente ciclohexilo. El término "fenilo opcionalmente sustituido" incluye, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos entre metilo, metoxi, halógeno y nitro. El término "haloalquilo C_{1-6} " puede ser, por ejemplo, cualquiera de los grupos indicados para "alquilo C_{1-6} " sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno tal como fluor o cloro, siendo especialmente trifluormetilo. El término "alqueno C_{2-4} " es preferiblemente alilo. Es preferible que R^1 , R^2 ; R^3 , R^4 , R^5 y R^6 se elijan entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciclohexilo, trifluormetilo, N-isopropilcarboxamido, acetamido, dimetilamino, hidroxilo, carboxilo, tetrazol-5-ilo o -CH=CHCOOH, o bien R^1 y R^2 conjuntamente representan -CH=CH-CH=CH-.

Otros compuestos preferidos que caen dentro del alcance de las auronas de fórmula I, son aquellos compuestos que tienen una o más de las siguientes características:

- 5
- (a) R^1 es alquilo C_{1-4} , tal como metilo
 - (b) R^1 es alcoxi C_{1-4} , tal como metoxi
 - (c) R^1 es halógeno tal como cloro
 - (d) R^1 es cicloalquilo C_{3-8} , tal como ciclohexilo
 - (e) R^1 es amino
 - (f) R^1 es carboxilo
 - (g) R^1 es un sustituyente 5- 6 6-
 - (h) R^1 es hidroxilo
 - (i) R^2 es hidrógeno
 - 10 (j) R^3 es hidrógeno
 - (k) R^4 es carboxilo
 - (l) R^4 es tetrazol-5-ilo
 - (m) R^4 es $-CH=CHCOOH$
 - (n) R^5 es hidrógeno
 - 15 (o) R^6 es hidrógeno

20 Un grupo particularmente preferido de compuestos es aquel en donde R^1 es alquilo C_{1-4} , carboxilo o halógeno, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es carboxilo o $-CH=CHCOOH$ y R^5 y R^6 son hidrógeno. De este grupo, los más preferidos son los compuestos en donde R^1 es alquilo o carboxilo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es carboxilo o $-CH=CHCOOH$ y R^5 y R^6 son hidrógeno.

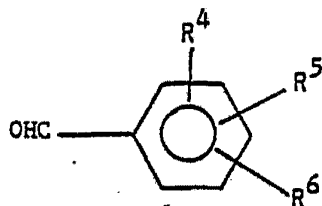
25 Los compuestos de fórmula I pueden estar también en forma de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. Tales derivados se encuentran, por ejemplo, cuando uno o más de los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son la función ácido, carboxilo o $-CH=CHCOOH$. Sales adecuadas incluyen, por ejemplo, aquellas de bases minerales tales como hidróxidos de metales alcalinos, especialmente las sales de potasio o sodio, o hidróxidos de metales alcalinotérreos, especialmente las sales de calcio, o de bases orgánicas tales como aminas.

30

Los ésteres preferidos son los derivados de alcoholes C₁₋₄, por ejemplo, los ésteres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, metoxietilo o etoxietilo.

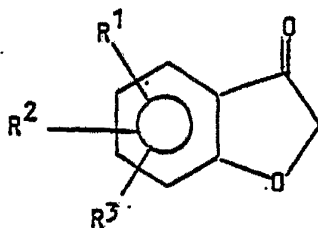
5

El procedimiento de la invención para preparar las auronas de fórmula I, comprende hacer reaccionar un benzaldehído de fórmula III:



III

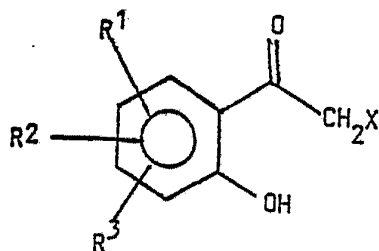
con (a) una benzofuranona de fórmula IV:



IV

10

ó (b) una acetofenona ω -sustituída de fórmula V:

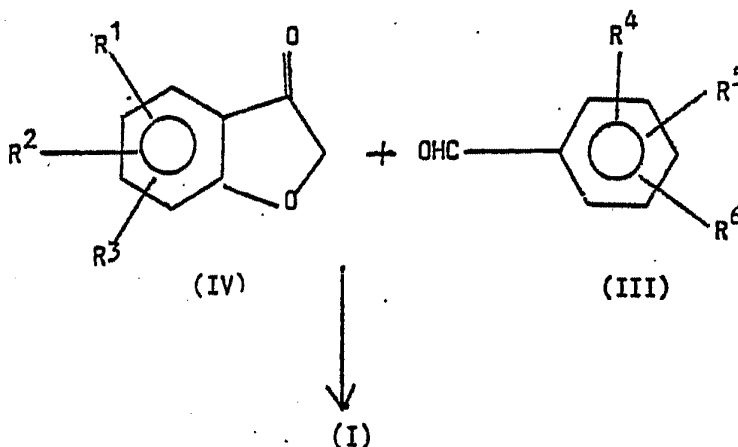


V

en donde X es un grupo saliente; seguido opcionalmente, cuando

uno o más de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ó R⁶ es ciano, por reacción con una azida para dar el correspondiente compuesto tetrazol-5-ilo.

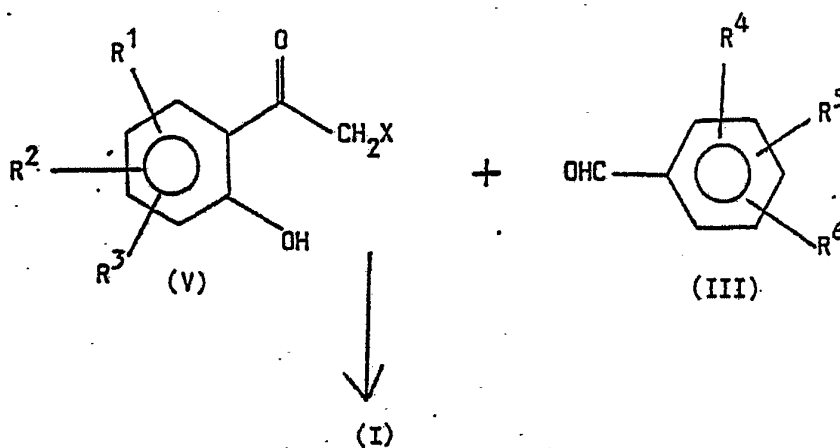
5 Como se ha indicado anteriormente, las auronas de fórmula I pueden prepararse por condensación de un benzaldehído (III) adecuadamente sustituido con un derivado de benzofuranona (IV) como se muestra esquemáticamente a continuación:



10 Disolventes adecuados para esta reacción incluyen disolventes etéreos tales como dioxano y tetrahydrofurano y alcoholes líquidos tales como etanol. En general, la temperatura no es crítica y solamente es determinativa de la velocidad de reacción. La reacción procederá a todas las temperaturas comprendidas entre la ambiente y la temperatura de reflujo
15 de la mezcla de reacción, por ejemplo entre 25 y 150°C. La reacción es preferiblemente catalizada con ácidos o bases. Catalizadores ácidos adecuados incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácidos orgánicos fuertes tales como ácidos p-toluenosulfónicos, mientras que los catalizadores de
20 bases inorgánicas u orgánicas adecuados incluyen álcalis tal como sosa cáustica, potasa cáustica, carbonato sódico o trietilamina. Este tipo de reacción de condensación es bien cono-

cido y los expertos en la materia apreciarán ya la naturaleza de las condiciones y reactivos de reacción necesarios para producir una auroña particular de fórmula I.

5 Otro procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I comprende la reacción de una acetofenona (V) ω -sustituída con un benzaldehído (III) adecuado, como se muestra esquemáticamente a continuación:



10 en donde X es un grupo saliente, tal como, por ejemplo, halógeno, especialmente cloruro o bromuro, o el grupo toxilo. Disolventes adecuados incluyen los disolventes etéreos tales como dioxano y tetrahidrofurano, así como alcanos líquidos tal como etanol. En este caso, la reacción es preferiblemente catalizada con bases empleando un catalizador tal como sosa cáustica, potasa cáustica o carbonato sódico. Pueden emplearse 15 temperaturas de 0 a 150°C para efectuar la reacción. Los reactivos de fórmulas (III), (IV) y (V) son de hecho compuestos conocidos y pueden prepararse por vías ya conocidas descritas en la literatura.

20 En adición, los compuestos de fórmula I en donde uno de los grupos R es tetrazol-5-ilo pueden obtenerse preparando el correspondiente nitrilo y formando a partir del mismo

el tetrazol empleando una azida preferiblemente no nucleófila, por ejemplo, azida de trimetilsililo, en un disolvente de elevado punto de ebullición tal como dimetilformamida, a temperaturas superiores a 100°C.

5 Estas reacciones producirán el isómero (Z) el cual, si se desea, puede convertirse al correspondiente isómero (E) por métodos fotolíticos que ya son bien conocidos en la técnica.

10 Las auronas de fórmula I han demostrado ser de utilidad en el tratamiento profiláctico de asma en mamíferos. Esta actividad ha sido demostrada en cobayos empleando el ensayo "Herxheimer" descrito en Journal of Physiology (London) 7, 251 (1952), o bien el "ensayo del pulmón cortado en el cobayo" descrito por Mongar y Schild en Journal of Physiology (London) 3, 15 207 (1956) ó Brocklehurst Journal of Physiology (London) 52, 414 (1960). Los compuestos son también activos en el "ensayo de anafiláxis peritoneal en la rata" basado en una reacción alérgica en la cavidad peritoneal de la rata, tal y como describen Orange, Stechsulte y Austen en Fed. Proc. 28 1710

20 El ensayo "Herxheimer" está basado en un broncospasmo alérgico inducido en cobayos que se asemeja estrechamente a un ataque asmático en el hombre. Los mediadores que causan el broncospasmo son muy similares a los liberados cuando tejido pulmonar humano sensibilizado es provocado con un antígeno. Los compuestos de la invención exhiben actividad en el 25 ensayo "Herxheimer" a dosis que oscilan entre 25 y 200 mg/kg.

30 Los compuestos de fórmula I pueden administrarse por varias vías y para este fin pueden formularse en distintas formas, aunque una característica especial de los compuestos de la invención es la de que son eficaces cuando se administran

por vía oral. De este modo, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral y rectal, localmente, parenteralmente, por ejemplo por inyección, en forma de, por ejemplo, tabletas, comprimidos, tabletas sub-linguales, sellos, elixires, suspensiones, aerosoles, ungüentos, por ejemplo, conteniendo hasta 10 % en peso del compuesto activo en una base adecuada, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones de inyección y suspensiones en medios fisiológicamente aceptables, y polvos envasados estériles adsorbidos sobre un material soporte para la producción de soluciones de inyección. La naturaleza de los diversos excipientes y aditivos requeridos para producir tales formulaciones, es ya bien conocida por los expertos en la materia.

Sin embargo, algunos ejemplos de excipientes que pueden emplearse en las formulaciones farmacéuticas de esta invención son lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, propilenglicol, parafina líquida, parafina blanda blanca, caolín, dióxido de silicio ahumado, celulosa microcristalina, silicato de calcio, sílice, polivinilpirrolidona, alcohol cetosteárico, almidón, almidones modificados, goma de acacia, fosfato de calcio, manteca de cacao, ésteres etoxilados, aceite de teobroma, aceite de araquís, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe B.P., metilcelulosa, monolaurato de polioxi-etilensorbitán, lactato de etilo, hidroxibenzoato de metilo y propilo, trioleato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán y alcohol oleílico, y propulsores tales como tricloromonofluorometano, diclorodifluorometano y diclorotetrafluoretano. En el caso de tabletas, puede incorporarse un lubricante para evitar el pegado y aglomeración de los ingredientes en polvo en las matrices y sobre el troquel de la máquina de tableteado. Para

dicha finalidad, pueden emplearse, por ejemplo, estearatos de aluminio, magnesio o calcio, talco o aceite mineral.

La invención incluye también una formulación farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto de fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas pueden proporcionarse en una forma de unidad de dosificación, conteniendo cada unidad de dosificación preferiblemente de 5 a 500 mg (de 5 a 50 mg en el caso de administración parenteral, de 5 a 50 mg en el caso de inhalación y de 25 a 500 mg en el caso de administración oral o rectal) de un compuesto de fórmula I. El término "forma de unidad de dosificación" tal y como se utiliza en esta memoria, se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias para personas y animales, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente, vehículo o soporte farmacéutico requerido.

Pueden administrarse dosis de 0,5 a 200 mg/kg por día, con preferencia 1 a 20 mg/kg de ingrediente activo, aunque desde luego podrá entenderse que la cantidad de aurona de fórmula I administrada realmente será determinada por el médico, a la luz de las circunstancias relevantes que incluyen el estado a tratar, elección del compuesto a administrar y vía elegida de administración y, por tanto, las gamas de dosificación preferidas anteriores no han de ser consideradas como limitativas en absoluto del alcance de la presente invención.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1(Z)-4'-carboxil-2-benzilideno-5-metilbenzofuran-3(2H)-ona

En 100 ml de etanol se disuelven 8,73 g (0,05 moles) de W-cloro-2-hidroxi-5-metilacetofenona [Chem. Ber 41, 4271 (1908)] y 7,5 g (0,05 moles) de 4-carboxibenzaldehído y la mezcla se calienta a 60°C. A la mezcla agitada se añade entonces lentamente 4 g (0,1 moles) de hidróxido sódico en 20 ml de agua, virando de color a rojo profundo. Después de 1 hora a 60°C se forma un precipitado amarillo pálido que se refluxe entonces durante 1 hora más. La suspensión así formada se enfría entonces a 0°C y se acidifica con ácido clorhídrico (5 M). El sólido amarillo pálido resultante se filtra, se lava con agua, se seca bajo presión reducida y se recristaliza en dioxano para dar el compuesto del título en forma de agujas de color amarillo pálido, p.f. 288-290°C (descomposición).

EJEMPLOS 2 a 5

De forma similar se preparan los siguientes compuestos empleando el benzaldehído y cloroacetofenona adecuados:

(Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-5-metilbenzofuran-3(2H)-ona

p.f. 187-9°C.

(Z)-2'-carboxil-2-benzilideno-6-metilbenzofuran-3(2H)-ona,

p.f. 196-198°C. (descomp.)

(Z)-2'-carboxil-2-bencilidenonafto(2,1-b) furan-3(2H)-ona,

p.f. 207-208°C.

(Z)-4'-carboxil-2-bencilideno-5-isopropilbenzofuran-3(2H)-ona,

p.f. 262-263°C.

EJEMPLO 6(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-metoxibenzofuran-3(2H)-ona

En 50 ml de dioxano se disuelven 6 g (0,036 moles) de 5-metoxibenzofuran-3-(2H)-ona [Annalen 405, 281, (1914)]

y 5,4 g (0,036 moles) de 3-carboxibenzaldehído [J. Chem. Soc.
4778 (1952)] y se añaden 10 ml de ácido clorhídrico concentrado.
La solución amarilla resultante se calienta entonces bajo re-
flujo durante 2 horas. Tras enfriar y añadir 20 ml de agua se
5 forma un precipitado amarillo. Este material, tras la recrista-
lización en ácido acético, proporciona el compuesto del título
como agujas amarillas, p.f. 252-254°C.

EJEMPLO 7 a 36

Se preparan los siguientes compuestos empleando
10 un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6 con la
variación adecuada de la benzofuranona y benzaldehído:
(Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-6-metoxibenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 217-220°C (descomp.)
(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-6-metoxibenzofuran-3(2H)-ona,
15 p.f. 258-260°C (descomp.)
(Z)-4'-carboxil-2-bencilideno-6-metoxibenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 273-175°C (descomp.)
(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-metilbenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 264-265°C.
20 (Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-6-metilbenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 263-264°C.
(Z)-4'-carboxil-2-bencilideno-6-metilbenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 288-289°C.
(Z)-3'-carboxil-4'-hidroxi-2-bencilideno-6-metilbenzofuran-3(2H)-
25 ona, p.f. 290-291°C.
(Z)-3'-carboxil-4'-hidroxi-2-bencilidenobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 268-270°C.
(Z)-4'-carboxil-2-bencilidenobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 274-275°C.
30 (z)-3'-carboxil-2-bencilideno-6-clorobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 278-280°C.

- (Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-5-clorobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 205-206°C.
- (Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-clorobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 286-288°C.
- 5 (Z)-4'-carboxil-2-bencilideno-5-clorobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. > 300°C.
- (Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-etilbenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 252°C.
- (Z)-3'-carboxil-2-bencilidenobenzofuran-3(2H)-ona,
10 p.f. 259-260°C.
- (Z)-4'-[(E)-carboxivinil]-2-bencilideno-5-metilbenzofuran-3(2H)-
ona, p.f. 275-276°C.
- (Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-ciclohexilbenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 252-253°C.
- 15 (Z)-4'-carboxil-2-bencilideno-6-clorobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. > 300°C.
- (Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-6-clorobenzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 184°C.
- (Z)-4'-[(E)-2-carboxivinil]-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-
20 3(2H)-ona, p.f. > 300°C (descomp.)
- (Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 320°C (descomp.)
- (Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-3(2H)-ona,
p.f. 282-283°C.
- 25 (Z)-4'-[(E)-2-carboxivinil]-2-bencilideno-5,7-diclorobenzofuran-
3(2H)-ona, p.f. > 300°C.
- (Z)-3'-[(E)-2-carboxivinil]-2-bencilideno-5,7-diclorobenzofuran-
3-(2H)-ona, p.f. 300°C.
- (Z)-3'-[(E)-2-carboxivinil]-2-bencilideno-6-hidroxi-benzofuran-
30 3-(2H)-ona, p.f. > 300°C.

(Z)-3'-/(E)-2-carboxivinil/2-bencilideno-5-metoxibenzofuran-3-(2H)-ona, p.f. 242°C.

(Z)-3'-carboxil-2-bencilidenonafto(1,2-b)furan-3(2H)-ona, p.f. 276-278°C.

5 (Z)-3'-/(E)-2-carboxivinil/2-bencilidenonafto-(1,2-b)furan-3-(2H)-ona, p.f. 280°C.

(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-4-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 285-287°C.

10 (Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-5,7-dibromo-4-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 258-260°C.

EJEMPLO 37

(Z)-4'-(5-tetrazolil)-2-bencilideno-5-clorobenzofuran-3(2H)-ona

15 En 100 ml de benceno se refluje, durante 8 horas, empleando un aparato Dean and Stark, 13,1 g (0,1 moles) de 4-cianobenzaldehido, 6,2 g (0,1 moles) de etilenglicol y 19 g (0,1 milimoles) de ácido tolueno-4-sulfónico. El benceno se evapora entonces hasta sequedad para dar 4-ciano-(2-1,3-dioxo-

20 En 100 ml de 2-metoxietanol se refluje, durante 8 horas, 17,1 g (0,1 moles) del anterior dioxalano, 6,5 g (0,1 moles) de azida sódica y 6,5 g (0,15 moles) de cloruro de litio. La suspensión se vierte entonces en hielo y ácido clorhídrico 5M. Tras reposar, esta solución deposita cristales
25 blancos de 4-(5-tetrazolil)-benzaldehido, p.f. 200°C.

30 Este benzaldehido y 5-clorobenzofuran-3(2H)-ona [Annalen 2924 405 346] se hacen reaccionar conjuntamente empleando el procedimiento del ejemplo 6 para dar el compuesto del título el cual se recristaliza en dimetilformamida, p.f. 260°C (descomposición).

EJEMPLOS 38 a 41

De forma similar se preparan los siguientes compuestos empleando el cianobenzaldehído y la benzofuranona adecuados:

5 (Z)-3'-(5-tetrazolil)-2-bencilideno-5-metoxibenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 278-280°C (descomp.)

(Z)-4'-(5-tetrazolil)-2-bencilideno-6-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 300°C (descomp.)

10 (Z)-4'-(5-tetrazolil)-2-bencilideno-5-metoxibenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 268-270°C (descomp.)

(Z)-3'-(5-tetrazolil)-2-bencilideno-5,7-diclorobenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 283-285°C (descomp.).

EJEMPLO 42

(Z)-3'-(5-tetrazolil)-2-bencilideno-5-etilbenzofuran-3(2H)-ona

15 En 100 ml de dioxano se disuelven 3,4 g (0,02 moles) de 5-etilbenzofuran-3(2H)-ona [J. Indian Chem. Soc. 42, 20 (1965)] y 2,62 g (0,02 moles) de 3-cianobenzaldehído y se añaden 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución amarilla resultante se calienta bajo reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, se forman agujas amarillas de (Z)-3'-ciano-2-bencilideno-3(2H)-ona, p.f. 162°C que se separan por filtración. Se refluje en dimetilformamida, durante 6 horas, 0,5 g (0,0018 moles) de la aurona junto con 1 g (0,086 moles) de azida de trimetilsililo. La solución enfriada se vierte en hielo y ácido clorhídrico. La suspensión se calienta entonces a 70°C durante 30 minutos y después de enfriar se filtra el precipitado. Este sólido oleoso de color amarillo, después de la cromatografía, proporciona el compuesto del título, p.f. 242-243°C.

EJEMPLO 43

30 (Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-5-carbometoxi-6-aminobenzofuran-

3-(2H)-ona

Se añaden 8 g (0,038 moles) de 3-acetil-4-hidroxi-6-aminobenzoato de metilo en 250 ml de diclorometano a 16 g (0,076 moles) de anhídrido trifluoracético y la solución se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de la evaporación, la solución de color amarillo pálido proporciona 3-acetil-4-acetoxi-6-trifluoracetamidobenzoato de metilo, p.f. 130-131°C.

Se suspenden 17 g (0,076 moles) de bromuro de cobre (II) en 300 ml de acetato de etilo mediante rápida agitación. A esta suspensión se añaden 11,5 g (0,038 moles) del benzoato anteriormente obtenido como una solución en 200 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se agita y calienta bajo reflujo durante 3 horas. El bromuro cuproso de color verde pálido así formado se separa, después de enfriar, por filtración y la solución se evapora para dar un sólido de color amarillo pálido que se recristaliza en éter/éter de petróleo (40-60°C) para dar 3-bromoacetil-4-acetoxi-6-trifluoracetamido-benzoato de metilo en forma de cristales blancos, p.f. 260-261°C.

Se calienta entonces a 60°C, 1,9 g (0,005 moles) de este compuesto y 0,75 g (0,005 moles) de 2-carboxibenzaldehído en 100 ml de metanol. A la solución agitada se añade lentamente 0,6 g (0,015 moles) de hidróxido sódico en 20 ml de agua. La solución de color rojo resultante se calienta bajo reflujo durante 3 horas y se vierte entonces sobre hielo y ácido clorhídrico (5 M). El sólido amarillo así formado se filtra y se disuelve en solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %, a 50°C. El pH de esta solución se agusta a 7 y se añade resina Amberlite IRA-401 en la forma hidroxilo. La resina se filtra y se lava, primeramente con agua y luego con ácido acético gla

cial. Tras la concentración, los lavados de ácido acético proporcionan el compuesto del título en forma de prismas de color amarillo brillante, p.f. 280°C (descomposición).

EJEMPLO 44

5 (Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5,7-dibromo-4-hidroxibenzofuran-
3(2H)-ona

Se suspenden 88 g (0,4 moles) de bromuro de cobre (II) finamente molido en una mezcla 50:50 de acetato de etilo y cloroformo (200 ml). A la suspensión anterior se añaden 10 g
10 (0,00657 moles) de 2,6-dihidroxiacetofenona en 20 ml de cloroformo y se agita la solución bajo reflujo durante 8 horas, desprendiéndose bromuro de hidrógeno. Después de enfriar, el bromuro de cobre (I) formado en la reacción anterior se filtra y la solución se evapora hasta sequedad para dar 3,5-dibromo-2,6-
15 dihidroxi- ω -bromoacetofenona, p.f. 150°C. Se refluje en 100 ml de etanol al 90 %, durante 15 minutos, 8,2 g (0,21 moles) de la ω -bromoacetofenona y 20 g de acetato sódico. Tras enfriar y después de la adición de 100 ml de agua, la solución amarilla deposita un sólido verdoso que se recristaliza en etanol/agua,
20 para dar 5,7-dibromo-4-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 185°C (descomposición).

La benzofuran-3(2H)-ona se hace reaccionar entonces con 3-carboxibenzaldehído empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 6 para dar el compuesto del título,
25 p.f. superior a 300°C (descomposición).

EJEMPLOS 45 y 46

Se preparan los siguientes compuestos mediante un método similar al descrito en el ejemplo 44 empleando el benzaldehído adecuado:
30 (Z)-4'-carboxil-2-bencilideno-5,7-dibromo-4-hidroxibenzofuran-3

(2H)-ona, p.f. > 300°C (descomposición)

(Z)-2'-carboxil-2-bencilideno-5,7-dibromo-4-hidroxibenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 258-260°C.

EJEMPLO 47

5 (Z)-4'-/(E)-2-carboxivinil/7-2-bencilideno-6-amino-5-cianobenzofuran-3(2H)-ona

Se convierte 4-amino-5-ciano-2-hidroxiacetofenona (J.C.S. Perkin I 1979 3 677) en 4-trifluoracetamido-5-ciano-2-hidroxiacetofenona (p.f. 214°C) empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 43.

10 Esta acetofenona se bromo entonces empleando bromuro de cobre (II) por el método descrito en el ejemplo 44 para dar 4-trifluoracetamido-5-ciano-2-hidroxibromoacetofenona, p.f. 202°C.

15 Se disuelven 3,8 g (0,011 moles) de ω-bromoacetofenona en 50 ml de etanol y se añade un exceso de 10 g de acetato sódico junto con 10 ml de agua. La mezcla se refluxe entonces durante 20 minutos y tras enfriar deposita un sólido de color naranja que se recristaliza en etanol/agua para dar
20 placas de color naranja de 6-amino-5-cianobenzofuran-3(2H)-ona, p.f. 270°C (descomposición).

Esta benzofuranona se hace reaccionar entonces con ácido (E) 4-formilcinámico empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 6, obteniéndose el compuesto del título
25 en forma de cristales de color naranja, p.f. mayor de 300°C.

EJEMPLO 48

(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-ciclohexilbenzofuran-3(2H)-ona

Se calientan conjuntamente a 170°C, durante 3 horas, 88 g (0,5 moles) de 4-ciclohexilfenol y 39 g (0,5 moles) de cloruro de acetilo. El líquido claro así formado se enfría
30

entonces a 100°C y se añaden lentamente 133 g (1 mol) de cloruro de aluminio. El aceite viscoso de color marrón se calienta entonces a 130°C durante 5 horas. Después de enfriar, se añaden hielo y ácido clorhídrico y el fenol se extrae con cloroformo. Este extracto se evapora entonces hasta sequedad y el residuo se destila con vapor de agua para dar 2-acetil-4-ciclohexilfenol en forma de un aceite claro. Este fenol se reacciona luego con bromuro de cobre (II) empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 43. Esta reacción proporciona 2-bromoacetil-4-ciclohexilfenol en forma de un aceite amarillo. Este aceite se disuelve en 100 ml de etanol y se añaden 44 g de acetato sódico y 20 ml de agua. Esta solución se refluxa luego durante 10 minutos, se enfría y se añade agua para depositar un aceite marrón que se extrae con cloroformo. Tras la evaporación hasta sequedad, el extracto clorofórmico proporciona 5-ciclohexilbenzofuran-3(2H)-ona que se hace reaccionar entonces con 3-carboxibenzaldehído empleando el procedimiento del ejemplo 6, para dar el compuesto del título en forma de cristales amarillos, p.f. 252-253°C.

20

EJEMPLO 49

(Z)-3',4',5'-trimetoxi-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3(2H)-ona

(a) Se mezclan íntimamente 126 g (0,65 moles) de 4-acetoxibenzoato de metilo y 220 g (1,63 moles) de cloruro de aluminio, se agita y se hace reaccionar a 160°C por el método de G. Dora et al., Eur. J. Med. Chem. 1978 3, 33. El producto sólido en bruto obtenido después del tratamiento ácido se agita con solución saturada de bicarbonato sódico y se filtra la mezcla. El filtrado se acidifica cuidadosamente para dar ácido 3-acetil-4-hidroxibenzóico, el cual se filtra, se lava con agua

30

y se seca, p.f. 232°C.

El sólido insoluble de la anterior extracción con bicarbonato se disuelve en solución diluída 2N de hidróxido sódico y se acidifica cuidadosamente con solución diluída 5N de ácido clorhídrico para dar 3-acetil-4-hidroxibenzoato de metilo, el cual después de la filtración, lavado con agua y secado, tiene un p.f. de 90-92°C.

(b) Se disuelven 24 g (0,133 moles) de ácido 3-acetil-4-hidroxibenzóico en 400 ml de dioxano a 40°C y se añaden gota a gota, con agitación, 7,2 ml de bromo (0,14 moles). El color desaparece pronto y después de 45 minutos se decanta una parte sobrenadante clara del material algo insoluble y se evapora para dar un sólido de color paja claro, ácido 3-bromoacetil-4-hidroxibenzóico, p.f. 226°C.

(c) Se disuelve el producto de (b) en etanol/agua (350/70 ml), se añaden 30 g de acetato sódico y la solución se agita a 60°C durante 10 minutos. La solución de color rojo anaranjado profundo se enfría a 10°C, se agita y se acidifica cuidadosamente con solución de ácido clorhídrico 5N. La solución amarilla brillante resultante se diluye con un volumen igual de agua y se almacena en un refrigerador durante la noche. El sólido cristalino amarillo se filtra, se lava con agua fría y se seca para dar 5-carboxibenzofuran-3-(2H)-ona, con un p.f. de 204°C (descomposición).

(d) En 50 ml de dioxano caliente se disuelven 3,56 g (0,02 moles) de 5-carboxibenzofuran-3-(2H)-ona y 3,92 g (0,02 moles) de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído y se añaden 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita y se calienta suavemente en un baño de vapor de agua durante 15 minutos. Después de enfriar y tras la adición de un volumen igual

de agua, el sólido cristalino amarillo se filtra, se lava con agua y se seca. La recristalización en ácido acético glacial proporciona el compuesto del título, p.f. 290°C.

EJEMPLOS 50 a 60

5 Se preparan los siguientes compuestos mediante un método similar al descrito en el ejemplo 49:

(Z)-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)-ona, p.f. 280°C.

(Z)-4'-cloro-2-bencilidina-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona,
p.f. > 300°C.

10 (Z)-2'-cloro-4'-dimetilamino-2-bencilidina-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona, p.f. 275°C (descomp.)

(Z)-4'-butil-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona,
p.f. 252°C.

15 (Z)-4'-dimetilamino-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona,
p.f. 295°C.

(Z)-4'-metoxi-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona,
p.f. 300°C.

(Z)-4'-[E]-2-carboxivinil-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona, p.f. > 300°C.

20 (Z)-3'-carboxil-4'-hidroxi-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona, p.f. > 300°C.

(Z)-4'-acetamido-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona,
p.f. > 300°C.

25 (Z)-3'-trifluorometil-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona, p.f. 264°C.

(Z)-3'-(N-isopropilcarboxamido)-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)-ona, p.f. 300°C.

EJEMPLO 61

5-carboxil-6-hidroxibenzofuran-3-(2H)ona

30 (a) En 200 ml de dioxano se agita, a temperatura am-

biente, 21,1 g (0,094 moles) de ácido 5-acetil-2,4-dimetoxi-
benzóico (Ber. 41, 1607, 1908) y se añaden gota a gota 5 ml de
bromo (0,1 moles aproximadamente). El color del bromo desapare-
ce gradualmente en 30 minutos y la mezcla se calienta entonces
5 suavemente en un baño de vapor de agua durante 30 minutos, se
enfria y se separa el dioxano in vacuo. El producto sólido se
trata con acetato de etilo hirviendo, se filtra en caliente y
el filtrado se evapora para dar ácido 5-bromoacétil-2,4-dimeto-
xibenzóico, p.f. 236°C.

10 (b) Se agitan 21,6 g (0,071 moles) del producto de
(a) en 250 ml de diclorometano, se enfria en un baño de hielo
y se añaden gota a gota 25 ml de tribromuro de boro. La solu-
ción se calienta entonces bajo reflujo (baño de agua) durante
4 horas. La mezcla se enfria y se vierte sobre 1 kg de hielo.
15 Después de separar el diclorometano, el sólido de color rosa
resultante se filtra, se lava con agua, se seca por succión y
se disuelve en etanol/agua (200/80 ml). Se añaden 25 g de ace-
tato sódico y la solución se calienta a 60°C durante 30 minutos.
Después de enfriar y una vez separado el etanol in vacuo, se
20 añaden 150 ml más de agua. La solución se enfria en un baño
de hielo y se añade gota a gota una solución de ácido clorhí-
drico (5N) con agitación a pH 2. Después de almacenar durante
la noche en el refrigerador, el sólido cristalino de color ama-
rillo pálido se filtra, se lava con agua y se seca para dar
25 la benzofuranona del título, p.f. 216°C.

EJEMPLO 62

(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-carboxil-6-hidroxibenzofuran-3-
(2H)ona

30 Se disuelven 5,82 g (0,03 moles) de 5-carboxi-6-
hidroxibenzofuran-3-(2H)ona en 75 ml de dioxano, se añaden
4,50 g (0,03 moles) de 3-carboxibenzaldehído, seguido por 15 ml

de ácido clorhídrico concentrado. La solución se calienta suavemente en un baño de vapor de agua durante 30 minutos con agitación ocasional. La mezcla sólida se enfría, se diluye con un volumen igual de agua y se almacena en un refrigerador durante 1 hora. El producto se filtra, se lava con agua y se seca. La recristalización en dimetilformamida proporciona el compuesto deseado con un p.f. de 335°C (descomposición).

EJEMPLO 63 y 64

Se preparan los siguientes compuestos por un método similar al descrito en el ejemplo 62:

(Z)-3'-carboxil-4-hidroxi-2-bencilideno-5-carboxil-6-hidroxi benzofuran-3-(2H)-ona, p.f. 332°C (descomp.)

(z)-4'-(Tetrazol-5-il)-2-bencilideno-5-carboxil-6-hidroxibenzofuran-3-(2H)ona, p.f. 327-28°C (descomp.)

EJEMPLO 65

(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-5-metoxicarboxibenzofuran-3-(2H)-ona

En 200 ml de dioxano se agita, a 40°C, 5,39 g (0,028 moles) de 3-acetil-4-hidroxibenzoato de metilo y se añaden gota a gota 1,5 ml de bromo. Después de 45 minutos, la solución incolora se evapora para dar un aceite de color paja que se disuelve en etanol/agua (75/15 ml). Se añaden 6 g de acetato sódico y la solución se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de color rojo se vierte sobre 100 g de hielo y se extracta por vía de cloroformo. La evaporación del extracto clorofórmico proporciona 5-metoxicarbonilbenzofuran-3-(2H) como un aceite de color rojo anaranjado (65 % puro por RMN).

Este producto se disuelve inmediatamente en 50 ml de dioxano, se añaden 4,5 g (0,03 moles) de 3-carboxibenzal-

dehido, seguido por 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solución se calienta en un baño de vapor de agua durante 15 minutos. La elaboración como en el ejemplo 49, con recristalización en dimetilformamida, proporciona la aurona deseada, p.f. 280°C.

5

EJEMPLO 66

(Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-6-acetamidobenzofuran-3-(2H)-ona

(a) En un baño de vapor de agua, durante 2 horas, se agita y calientan 54,5 g (0,5 moles) de 3-aminofenol y 200 ml de anhídrido acético. El líquido de color paja se evapora in vacuo para dar un aceite viscoso que se calienta a 110-120°C, añadiéndose gradualmente, con agitación, 170 g (1,27 moles) de cloruro de aluminio. Después de 30 minutos, el producto sólido se enfría algo y se descompone cuidadosamente con hielo/agua (500 g aproximadamente) seguido por 200 ml de ácido clorhídrico concentrado, se agita bien y se calienta ligeramente en un baño de vapor de agua. Después de enfriar, el sólido cristalino se filtra, se lava con agua y se seca para dar el compuesto deseado, 2-hidroxi-4-acetamidoacetofenona, p.f. 140°C.

10

15

20

(b) Se disuelven 14 g (0,072 moles) del producto de (a) en 300 ml de acetato de etilo y se añade a una suspensión agitada de 32 g (0,143 moles) de bromuro de cobre (II) en 100 ml de acetato de etilo. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 4 horas, se filtra entonces en caliente y el filtrado se evapora in vacuo para dar un aceite que cristaliza. Este sólido se convierte a la benzofuranona y se hace reaccionar con 3-carboxibenzaldehido (como en el ejemplo 65). Sin embargo, durante esta reacción el producto se desacila parcialmente y se hace reaccionar además con 20 ml de anhídrido acé-

25

30

5 tico bajo reflujo para convertirlo al compuesto totalmente acilado. Esta mezcla de reacción se vierte sobre 100 g de hielo y se hidroliza el anhídrido acético en exceso. El sólido resultante se filtra y se recristaliza en ácido acético glacial/agua (50 % v/v) para dar (Z)-3'-carboxil-2-bencilideno-6-acetamidobenzofuran-3-(2H)ona, p.f. 305°C (descomp.).

EJEMPLO 67

(Z)-4'-cloro-2-bencilideno-5-n-butoxicarbonilbenzofuran-3-(2H)ona

10 En 50 ml de n-butanol se suspenden 3 g (0,01 moles) de Z-4'-cloro-2-bencilideno-5-carboxibenzofuran-3-(2H)ona. se añaden gota a gota con agitación 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 5 horas. La solución amarilla resultante, tras enfriar, deposita cristales en forma de agujas amarillas esponjosas del éster de n-butilo deseado. Los cristales se filtran, se lavan con n-butanol frío, luego con éter dietílico, y se secan, p.f. 154°C.

EJEMPLO 68

(E)-4'-cloro-2-bencilideno-5-n-butoxicarbonilbenzofuran-3-(2H)ona

20 En 800 ml de benceno se disuelven 1 g de (Z)-4'-cloro-2-bencilideno-5-n-butoxicarbonilbenzofuran-3-(2H)-ona y se irradia en un reactor fotoquímico Hanovia de 1 litro, durante 15 horas. La solución se evapora in vacuo para dar 1 g de sólido con un p.f. de 130°C aproximadamente y que tiene una relación isómera E/Z de 75/25 (basado en NMR y HPLC).

25 Se cromatografian 500 ml de este sólido sobre una columna de gel de sílice Sorbsil (200 g) empleando benceno como disolvente de desarrollo y se recogen las fracciones que contienen al isómero (E) de movimiento más rápido. Estas fracciones se acumulan y evaporan para dar un sólido cristalino amarillo; 30 rendimiento 350 mg, p.f. 142°C, con una relación isómero E/Z de

88/12.

5 Se recristalizan 200 mg de este sólido en diclorometano/éter de petróleo 40-60°C (1/3 v/v) para dar 130 mg de sólido cristalino de p.f. 142°C y con una relación isómero E/Z de 92,5/7,5.

10 Se preparan las siguientes formulaciones empleando como ingrediente activo el compuesto (Z)-3¹-carboxil-2-bencilideno-5-clorobenzofuran-3-(2H)-ona, pudiéndose preparar formulaciones similares con otros compuestos sólidos de la invención.

EJEMPLO 69

Se preparan cápsulas de gelatina dura empleando los siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/capsula)</u>
15 Compuesto activo	250
Almidón seco	200
Estearato de magnesio	10

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de genatina dura.

20 EJEMPLO 70

Se prepara una fórmula en tabletas empleando los siguientes ingredientes:

	<u>Cantidad (mg/tableta)</u>
25 Compuesto activo	250
Celulosa microcristalina	400
Dióxido de silicio ahumado	10
Acido esteárico	5

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar tabletas.

EJEMPLO 71

5 Se prepara una solución en aerosol que contiene los siguientes componentes:

	<u>% en peso</u>
Ingrediente activo	0,25
Etanol	29,75
Propulsor 22	70
10 (Clorodifluormetano)	

El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade al propulsor 22, enfriado a -30°C, y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida se alimenta entonces a un recipiente de acero inoxidable y se diluye adicionalmente con una cantidad medida de propulsor. Las unidades con válvula se acoplan entonces al recipiente.

EJEMPLO 72

Se prepara una fórmula de supositorios conteniendo 200 mg del compuesto, empleando los siguientes ingredientes:

20 Compuesto activo	200 mg
Polietilenglicol 1000	750 mg
Polietilenglicol 4000	250 mg

El compuesto activo se mezcla en las bases glicólicas fundidas y a continuación la mezcla se vierte en moldes adecuados para supositorios, para dar el peso lleno activo.

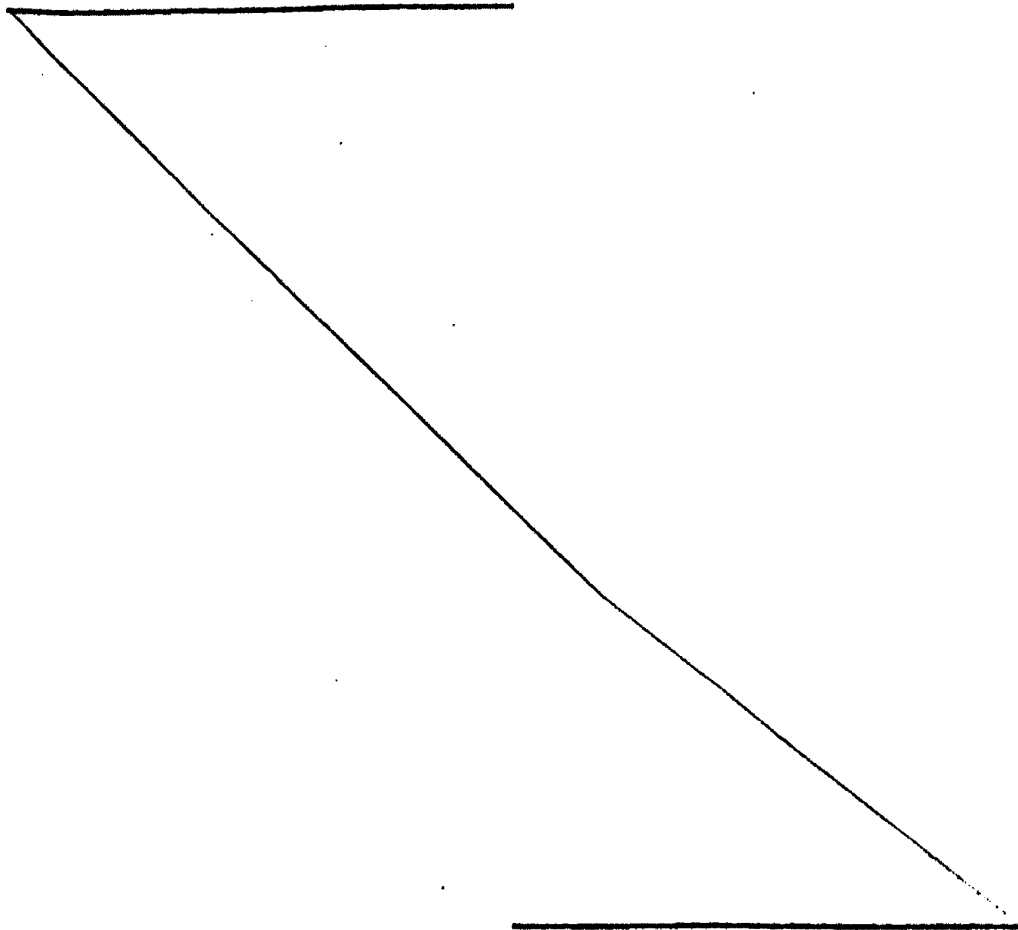
EJEMPLO 73

Se prepara un ungüento con la siguiente fórmula

Compuesto activo	1 % en peso
Parafina blanda blanca	hasta 100 %

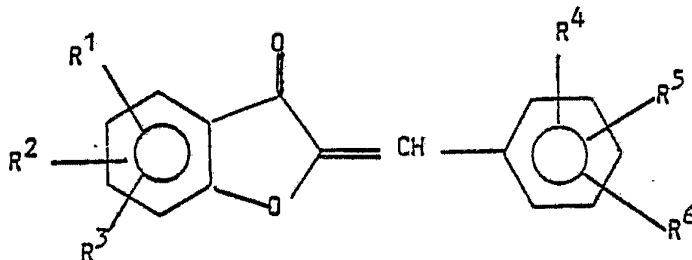
El compuesto activo se añade a la parafina fundida y a continuación la mezcla se deja enfriar.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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

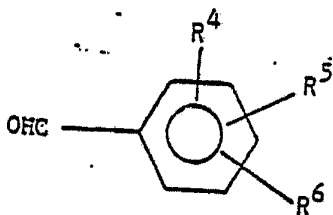
1.- Procedimiento para preparar derivados de auroa, de fórmula:



I

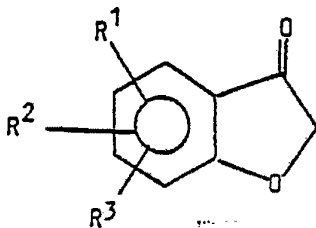
5 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y pueden representar cada uno hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, fenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, amido, amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquenoilo C₂₋₄, carboxilo, tetrazol-5-ilo o -CH=CHCOOH; o en donde

10 R¹ y R² tomados conjuntamente representan un grupo de fórmula -CH=CH-CH=CH-; a condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ sea carboxilo, tetrazol-5-ilo o -CH=CHCOOH; o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; caracterizado porque comprende reaccionar un benzaldehido de fórmula:



III

con un benzofuranona de fórmula:



IV

en cuyas fórmulas los distintos radicales se definen como anteriormente.

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

5

Esta Memoria consta de 30 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 9 OCT. 1976

LILLY INDUSTRIES LIMITED.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMEY
c. s. Firmado: J. Gómez Acebo