



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 161**

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/79** (2006.01)  
**A61K 31/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **95926314 .6**  
86 Fecha de presentación : **19.07.1995**  
87 Número de publicación de la solicitud: **0773939**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.1997**

54 Título: **Compuestos de dihidrobenzofurano y compuestos relacionados útiles como agentes anti-inflamatorios.**

30 Prioridad: **27.07.1994 US 280892**  
**07.06.1995 US 481727**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2008**

73 Titular/es: **Vanderbilt University**  
**305 Kirkland Hall**  
**Nashville, Tennessee 37240, US**

72 Inventor/es: **Scherz, Michael, Wiard y**  
**Matthews, Randall, Stryker**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 301 161 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de dihidrobenzofurano y compuestos relacionados útiles como agentes anti-inflamatorios.

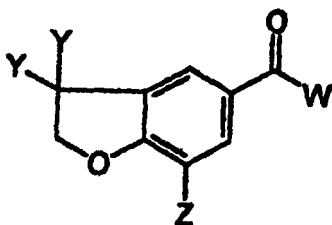
La presente invención se refiere a fármacos anti-inflamatorios no esteroides, en particular, a compuestos de dihidrobenzofurano sustituidos y compuestos relacionados.

Se ha observado que determinados compuestos de dihidrobenzofurano y otros compuestos estructuralmente relacionados con ellos poseen importantes actividades que alteran las enfermedades. Dichos compuestos, procesos para su fabricación y usos de ellos se describen en los siguientes documentos de referencia: patente EE.UU. N° 4.670.457 publicada para Doria, Romeo & Como el 2 de junio de 1987; patente EE.UU. N° 4.849.428 publicada para Dobson, Loomans, Mathews & Miller el 18 de julio de 1989; publicación de patente japonesa N° 53-005178 de Yoshitomi Pharm. Ind. KK publicada el 1 de enero de 1978; Hammond, M.L. I.E. Kopka, R. A. Zambias, C.G. Caldwell, J. Boger, F. Baker, T. Bach. S. Luell & D. E. Macintyre, "2,3-Dihydro-5-benzofuranols as Antioxidant-Based Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis", *J. Med. Chem.* vol. 32 (1989), pp. 1006-1020; Ortiz de Montellano, P.R. & M.A. Correia; "Suicidal Destruction of Cytochrome P-450 during Oxidative Drug Metabolism", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* vol. 23 (1983), pp. 481-503; Chakrabarti, J.K. R.J. Eggleton, P.T. Gallagher, J. Harvey, T.A. Hicks, E.A. Kitchen and C.W. Smith, "5-Acyl-3-substituted benzofuran-2(3H)-ones as Potential Anti-inflammatory Agents", *J. Med. Chem.* vol. 30 (1987), pp. 1663-1668.

En J. M. Kauffman y cols. "Syntheses and Photophysical Properties of Some 5(2)-Aryl-2(5)-(4-piridil)oxazoles and Related Oxadiazoles and Furans", *J. Heterocyclic Chem.*, vol. 29 (1992), pp. 1245-1273, se describen derivados de furano sustituidos, así como el uso de sus sales, en colorantes por láser, flúor de centelleo, manchas biológicas y agentes de desplazamiento para concentradores solares luminiscentes. EP-A-0487071 se refiere a compuestos heterocíclicos condensados y a su uso como agente terapéutico para la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer. En EP-A-0388054 se describen antagonistas de receptor muscarínico de pirrolidina que son útiles en el tratamiento de síndrome de colon irritable. Los benzoxaheterociclos sustituidos que presentan una baja toxicidad y actividad anti-inflamatoria se describen en V Dauksas y cols., "Synthesis and anti-inflammatory activity of acyl-substituted benzoxa and benzodioxaheterocycles and their acyclic analogs" *Khim. Farm. Zh.* vo.. 21 (1987), pp. 569-573. En EP-A-0322004 se describen derivados sustituidos de compuestos de di-terc-butilfenol como agentes anti-inflamatorios, analgésicos, y/o antipiréticos.

Uno de los objetos de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que tienen una actividad anti-inflamatoria y/o analgésica efectiva, y que causan pocos efectos secundarios negativos.

Dicho objeto se consigue con un compuesto que presenta la estructura:



en la que:

(a) cada Y es independientemente hidrógeno o un alcanilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o las dos Y están unidas para formar un anillo alcanilo que tiene de 3 a 7 átomos;

(b) Z es hidrógeno o alquilo ramificado o cíclico sin sustituir, o fenilo sin sustituir o sustituido con alcanilo, teniendo Z de 3 a 10 átomos distintos a hidrógeno; y

(c) W es alquilo lineal o ramificado, saturado o mono- o di-insaturado con enlaces dobles a excepción de que ningún átomo de carbono terminal forma parte de un enlace doble; cicloalquilo; arilo;

estando el alquilo, cicloalquilo, y/o arilo sin sustituir o sustituidos con halo, hidroxilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aciloxi, carbamoiloxi, carboxi, mercapto, alquiltio, aciltio, ariltio, arilo,

un anillo no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de anillo, incluyendo de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N,

un anillo aromático de 5 a 6 eslabones que incluye de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, amino,

## ES 2 301 161 T3

teniendo W de 1 a 15 átomos distintos a hidrógeno;

siempre que cuando ambas Y sean hidrógeno, entonces Z no es hidrógeno.

5 Otros modos de realización de la invención quedan expuestos en las reivindicaciones adjuntas 2 a 11.

Tal como se utiliza aquí, a no ser que se indique de otra forma, “alquilo” significa una cadena de hidrocarburos lineal, ramificada o cíclica, saturada o insaturada, sustituida o sin sustituir. El alquilo preferible es de cadena lineal. Los alquilos ramificados preferibles tienen una o dos ramificaciones, preferiblemente, una ramificación. Los alquilos cíclicos preferibles son monocíclicos o son una combinación de cadena lineal y monocíclico, especialmente una cadena lineal con un término monocíclico. El alquilo preferible es saturado. Los alquilos insaturados tienen uno o más enlaces dobles y/o uno o más enlaces triples. Los alquilos insaturados preferibles tienen uno o más enlaces dobles o un enlace triple, más preferiblemente un enlace doble. Los alquilos preferibles están sin sustituir. Los alquilos sustituidos preferibles son mono-, di o trisustituidos, más preferiblemente mono-sustituidos. Entre los sustituyentes de alquilo preferibles se incluyen halo, hidroxilo, oxo, alcoxi (v.g., metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi), ariloxi (v.g. fenoxi, clorofenoxi, tolioxi, metoxifenoxi, benciloxi, alquiloxicarbonilfenoxi, aciloxifenoxi), aciloxi (v.g. propioniloxi, benzoiloxi, acetoxi) carbamoiloxi, carboxi, mercapto, alquiltio, aciltio, ariltio (v.g. feniltio, clorofeniltio, alquiltieniltio, alcoxifeniltio, benciltio, alquiloxicarbonil fenil tio), arilo (v.g., fenilo, toliilo, alquiloixifenilo, alquiloixicarbonilfenilo, haloifenilo), heterociclilo, heteroarilo, amino (v.g., amino, mono- y di-alcanilamino ( $C_1-C_3$ ), metilfenilamino, metilbencilamino, alcanilamido ( $C_1-C_3$ ), carbamamido, ureido, guanidino). Entre los alquilos preferibles se incluyen también alquilos que tienen heteroátomos dentro de la cadena, seleccionándose dichos heteroátomos del grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno y combinaciones de ellos.

25 Tal como se utiliza aquí, “alcanilo” significa un alquilo saturado.

Tal como se utiliza aquí “alcoxi” significa -O-alquilo.

30 Tal como se utiliza aquí, “átomo de carbono terminal” significa un átomo de carbono en la cadena de alquilo que está unido únicamente a un átomo no hidrógeno; “átomo de carbono no terminal” significa un átomo de carbono en una cadena de alquilo unido a dos o más átomos no hidrógeno.

35 Tal como se utiliza aquí, “arilo” significa una fracción que tiene un anillo aromático sustituido o sin sustituir que tiene de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Entre los arilos preferibles se incluyen fenilo y naftilo; el arilo que se prefiere sobre todo es fenilo. El arilo preferible está sin sustituir. Entre los arilos sustituidos preferibles se incluyen los mono-, di- o trisustituidos, más preferiblemente los mono-sustituidos. Entre los sustituyentes de arilo preferibles se incluyen alquilo, alcoxi, hidroxilo, tiol, amino, halo. Entre los sustituyentes alquilo preferibles se incluyen metilo, etilo y propilo.

40 Tal como se utiliza aquí, “heterociclilo” significa una fracción que tiene un anillo no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a aproximadamente 8 átomos de anillo, incluyendo de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono y de 1 a aproximadamente 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los heterociclos preferibles son saturados. Los heterociclos preferibles tienen 5 ó 6 átomos en el anillo, incluyendo 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, también preferiblemente 1 heteroátomo en el anillo. Entre los heterociclos preferibles específicos se incluyen piperidinilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, piperacinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxatiazolidinilo, isotiazolidinilo, azepinilo, oxepinilo, triazolidinilo. Los heterociclos están sustituidos o sin sustituir, preferiblemente sin sustituir. Los heterociclos sustituidos preferibles son los mono-, di- o trisustituidos, más preferiblemente los mono-sustituidos. Entre los sustituyentes de heterociclo preferibles se incluyen alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, tio, amino, amido, ureido, guanidino, tiocarbamamido, tioureido.

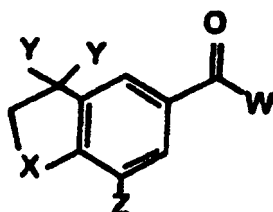
50 Tal como se utiliza aquí, “heteroarilo” significa una fracción que tiene un anillo aromático que tiene 5 ó 6 átomos de anillo, incluyendo de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Los heteroarilos preferibles tienen 1 ó 2 heteroátomos en el anillo, también preferiblemente 1 heteroátomo en el anillo. Entre los heteroarilos preferibles específicos se incluyen pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piranilo, tienilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, oxatiazolilo. Los heteroarilos están sustituidos o sin sustituir, preferiblemente, sin sustituir. Los heterociclos sustituidos preferibles son los mono-, di- o trisustituidos, más preferiblemente, los monosustituidos. Entre los sustituyentes heteroarilo preferibles se incluyen alquilo, halo, hidroxilo, alcoxi, tio, amino, amido, ureido, guanidino, tiocarbamido, tioureido.

60 Tal como se utiliza aquí, “halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Entre los halos preferibles se incluyen flúor, cloro y bromo; más preferiblemente, se incluyen cloro y bromo, especialmente cloro.

65

## ES 2 301 161 T3

El objeto de la invención implica compuestos que tienen la siguiente estructura:



En la estructura anterior, X es O.

En la estructura anterior, cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno o alcanilo cíclico, ramificado o lineal sin sustituir que tiene de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono, o las Y están unidas entre sí para formar un anillo alcanilo cíclico que tiene de 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono en el anillo. Cada Y es preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo o ciclopropilo; más preferiblemente hidrógeno o metilo; siendo sobre todo preferible metilo. Cuando las Y están unidas entre sí para formar un anillo cíclico, el anillo es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, más preferiblemente ciclopropilo.

En la estructura anterior, Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ramificado o cíclico sin sustituir, fenilo sustituido con alcanilo o sin sustituir, que tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos distintos a hidrógeno. Z es preferiblemente alcanilo ramificado que tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 átomos de carbono, más preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Z es preferiblemente alcanilo ramificado que tiene 2 ó más ramificaciones, más preferiblemente 2 ramificaciones. Entre los alcanilos ramificados Z preferibles se incluyen t-butilo, isopropilo, neopentilo, siendo sobre todo preferible t-butilo. Entre los alcanilos cíclicos Z preferibles se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo; siendo sobre todo preferible ciclopentilo. También entre las Z preferibles se incluyen fenilo o fenilo sustituido con metilo.

En la estructura anterior, W es un alquilo lineal o ramificado, saturado o mono- o di-insaturado con enlaces dobles, a excepción de que ningún átomo de carbono terminal de W forma parte de un enlace doble; cicloalquilo; arilo; teniendo W de 1 a aproximadamente 15 átomos distintos a hidrógeno. Entre los W preferibles se incluyen los que tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 átomos distintos a hidrógeno; más preferiblemente W tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos distintos a hidrógeno. Entre los sustituyentes preferibles para alquilo W se incluyen hidroxilo, tiol, amino, halo y fenilo; más preferiblemente, se incluyen hidroxilo, tiol, y halo; siendo más preferible aún hidroxilo y cloro.

El alquilo de cadena lineal W preferible es alcanilo, incluyendo metilo, etilo, n-propilo y n-butilo. El alcanilo de cadena lineal W preferible está sustituido o sin sustituir; si está sustituido, está preferiblemente monosustituido con hidroxilo o halo, especialmente cloro.

El alquilo de cadena ramificada W preferible es alcanilo, preferiblemente, el que tiene una sola ramificación alcanilo, más preferiblemente, una sola ramificación metilo. Las cadenas ramificadas alcanilo W preferibles están sustituidas o sin sustituir; si están sustituidas están preferiblemente mono-sustituidas con hidroxilo o halo, especialmente cloro.

El alquilo cíclico preferible W es alcanilo, preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o alcanilo de cadena lineal de C1 a aproximadamente C4 con un terminal ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, preferiblemente ciclopropilo. Los alcanilos cíclicos preferibles W están sin sustituir.

Los alquilos insaturados W preferibles tienen un enlace doble entre átomos de carbono terminales, estando preferiblemente el enlace doble entre el átomo de carbono unido al átomo de carbono carbonilo y el átomo de carbono no terminal adyacente. Los alquilos insaturados W preferibles están sin sustituir. Los alquilos insaturados W preferibles son de cadena lineal o cadena ramificada con una única ramificación, preferiblemente una única ramificación metilo.

El arilo cíclico W preferible es fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. El arilo cíclico W preferible está sin sustituir.

Los compuestos preferibles de la presente invención incluyen aquellos que tienen la estructura antes representada en la que X, W, las dos Y y Z son como se indican en la siguiente tabla.

| N°    | X | W                            | Y              | Z            |
|-------|---|------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | O | metilo                       | metilo, metilo | t-butilo     |
| 5 2   | O | etilo                        | metilo, metilo | t-butilo     |
| 3     | O | n-propilo                    | metilo, metilo | t-butilo     |
| 4     | O | n-butilo                     | metilo, metilo | t-butilo     |
| 10 5  | O | i-propilo                    | metilo, metilo | t-butilo     |
| 6     | O | ciclopropilo                 | metilo, metilo | t-butilo     |
| 7     | O | ciclopentilo                 | metilo, metilo | t-butilo     |
| 15 8  | O | 3-ciclopropilpropilo         | metilo, metilo | t-butilo     |
| 9     | O | 2-cloro-2-metil-propilo      | metilo, metilo | t-butilo     |
| 10 10 | O | 2-hidroxi-2-metil-propilo    | metilo, metilo | t-butilo     |
| 20 11 | O | 2-metil-2-propenilo          | metilo, metilo | t-butilo     |
| 12    | O | 2-metilciclopropilo          | metilo, metilo | t-butilo     |
| 13    | O | 2-tio-2-metil-propilo        | metilo, metilo | t-butilo     |
| 25 14 | O | metil-1-hidroxi-ciclopentilo | metilo, metilo | t-butilo     |
| 15    | O | 3-ciclopropilpropilo         | metilo, metilo | ciclopentilo |
| 16    | O | 2-metil-2-propenilo          | H, H           | t-butilo     |
| 30 17 | O | metiltiometilo               | metilo, metilo | t-butilo     |
| 18    | O | n-butilo                     | H, H           | t-butilo     |
| 19    | O | 3-ciclopropilpropilo         | H, H           | t-butilo     |
| 35 20 | O | n-pentilo                    | metilo, metilo | t-butilo     |
| 21    | O | n-butilo                     | metilo, metilo | t-butilo     |
| 22    | O | 1-metiletilo                 | H, H           | t-butilo     |
| 40 23 | O | etilo                        | H, H           | t-butilo     |
| 24    | O | metilo                       | H, H           | t-butilo     |
| 25    | O | 2-hidroxi-2-metilpropilo     | H, H           | t-butilo     |
| 45 28 | O | fenilo                       | metilo, metilo | t-butilo     |
| 29    | O | 3-ciclopropilpropilo         | metilo, metilo | H            |
| 30    | O | 2-hidroxi-2-metil-propilo    | metilo, metilo | H            |
| 50 31 | O | metilsulfinilmetilo          | metilo, metilo | t-butilo     |
| 32    | O | acetiltiometilo              | metilo, metilo | t-butilo     |
| 55 33 | O | etiltiometilo                | metilo, metilo | t-butilo     |

Para determinar y valorar la actividad farmacológica, se llevó a cabo una prueba con los compuestos de la invención en animales utilizando varios ensayos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. Se puede demostrar convenientemente la actividad anti-inflamatoria de los compuestos de la invención utilizando un ensayo diseñado para determinar por ensayo la capacidad de los compuestos de la invención de antagonizar el edema local que es característico de la respuesta inflamatoria. Entre los ejemplos de dichos ensayos conocidos se incluyen la prueba de edema con carragenano en ratas, la prueba de oído de ratón inflamado inducido con oxazolona, y la prueba de oído inflamado con ácido aracadónico. La actividad analgésica se puede determinar por ensayo en modelos conocidos en la técnica como, por ejemplo, la prueba de nocicepción visceral aguda (writhing test) inducida por fenilbenzoquinona y la prueba de Randall & Selitto en ratas. Otra prueba conocida en la técnica útil es la prueba de artritis adyuvante en ratas que es un modelo útil para valorar la actividad anti-inflamatoria, la actividad anti-artrítica y la actividad anti-resortiva en un modelo más bien crónico que agudo.

Estas pruebas, y otras pruebas apropiadas, para determinar la actividad farmacológica se describen y/o se hace referencia a ellas en los documentos de patente EE.UU. N° 4.130.666 publicada para Moore el 19 de diciembre de 1978; patente EE.UU. N° 4.431.656 publicada el 14 de febrero, 1984 para Katsumi y cols.; patente EE.UU. N° 4.440.784 publicada para Katsumi y cols., publicada el 3 de abril de 1984; Solicitud de patente japonesa 85/54315 de Katsumi, y cols., publicada el 28 de marzo de 1985; solicitud de patente europea N° 0.059.090 de Yamanuchi Pharmaceutical Company Ltd. publicado el 1 de septiembre de 1982; Opas. E.V. R.J. Bonney & J.L. Humes, "Prostaglandin and Leukotriene Synthesis in Mouse Ears inflamed by Arachadonic Acid", *The Journal of Investigative Dermatology*, vol. 84, N° 4 (1985), pp. 253-256; Swingle, K., F., R.L. Bell & G.G. I. Moore, "Anti-inflammatory Activity of Antioxidants", *Anti-inflammatory and Antirheumatic Drugs*, vol. III, capítulo 4, K.D. Rainsford, ed. CRC Press, Inc. (1985), pp. 105-126; Adamkiewicz, V.W. W.B. Rice & J. D. McColl, "Antiphlogistic Effect of Trypsin in Normal and in Adrenalectomized Rats", *Canadian Journal of Biochemistry & Physiology*, vol. 33 (1955), pp. 332-339; Selye, H. "Further Studies Concerning the Participation of the Adrenal Cortex in the Pathogenesis of Arthritis", *British Medical Journal*, vol. 2 (1949), pp. 1129-1135; y Winter, C.A. E.A. Risley & G.W. Nuss, "Carrageenan-Induced Edema in Hind Paw of the Rats as an Assay for Antiinflammatory Drugs" *Proceedings of Society of Experimental Biology and Medicine*, vol. 111 (1962), pp. 544-547; Otterness, I. & M.L. Bliven, "Laboratory Methods for Testing Nonsteroidal G. Lombardino", ed. John Wiley & Sons, Inc. (1985), pp. 111-252. Hitchens, J.T. S. Goldstein, L. Shemano & J.M. Beller, "Analgesic Effects of Irritants in Three Models of Experimentally-Induced Pain", *Arch. Int. Pharmacodyn.* vol. 169, N°2 (1967) pp. 384-393; Milne, G. M. & T.M. Twomey, "The Analgetic Properties of Piroxicam in Animals and Correlation with Experimentally Determined Plasma Levels", *Agents and Actions*, vol. 10, N° 1 / 2 (1980), pp. 31-37; Randall, L.O. & J.J. Selitto, "A Method for Measurement of Analgesic Activity on Inflamed Tissue", *Arch. Int. Pharmacodyn.* vol. 111, N° 4 (1957), pp. 409-419; Winter. C. A. & L. Faltaker, "Nociceptive Thresholds as Affected by Parenteral Administration of Irritants and of Various Antinociceptive Drugs", *J. Pharmacol. Exp. Ther.* vol. 148, N° 3 (1965), pp. 373-379.

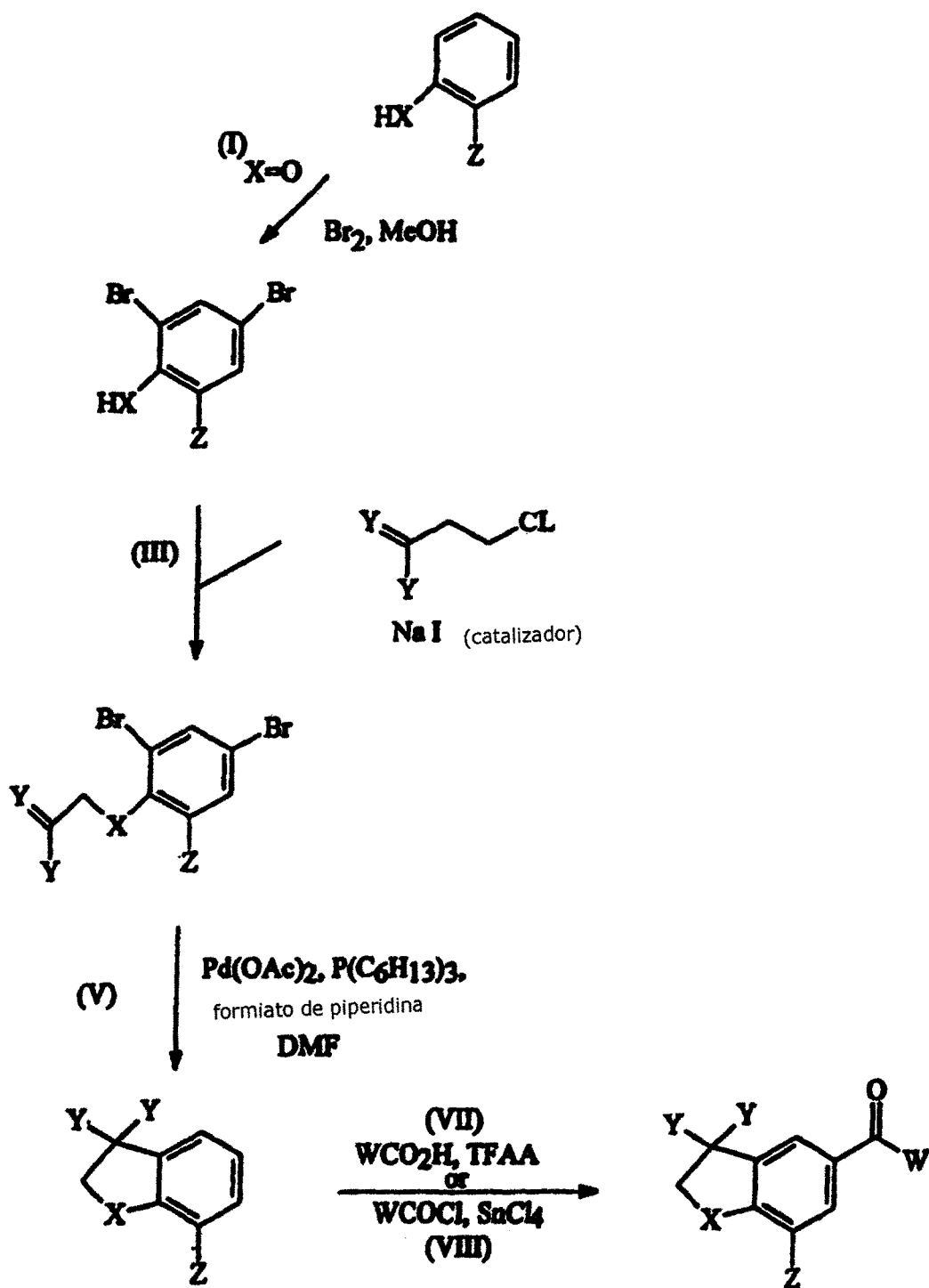
Muchos fármacos anti-inflamatorios, en particular, fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAID) causan efectos secundarios gastrointestinales no deseables, especialmente cuando se administran por dosis peroral; dichos efectos secundarios pueden incluir úlceras y erosiones. Dichos efectos secundarios, que a menudo son asintomáticos, pueden llegar a ser lo suficientemente graves como para exigir la hospitalización y pueden ser incluso letales. Los compuestos de la presente invención causan por lo general menos efectos secundarios gastrointestinales como los mencionados en comparación con otros NSAIDs. Algunos compuestos de la presente invención son incluso gastroprotectores, y protegen el estómago y los intestinos de úlceras y erosiones, en particular, las que son causadas por etanol y otros NSAIDs.

Determinados NSAID, cuando se dosifican sistemáticamente causan un aumento no deseable en los niveles sistémicos de determinadas enzimas del hígado. Los compuestos de la presente invención por lo general no causan ningún efecto secundario en las enzimas del hígado o muy pocos.

(Esquema pasa a página siguiente)

Los compuestos útiles en la presente invención pueden obtenerse aplicando el siguiente esquema de reacción general:

Esquema 1



En el esquema 1, X, Y, Z y W son como se han definido anteriormente. Los fenoles sustituidos que se representan como materiales de partida en el esquema 1 o bien son conocidos o bien están disponibles en el comercio o bien se pueden preparar fácilmente a través de métodos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. La bromación de dichos materiales de partida de fenol se puede llevar a cabo tal como se representa en la etapa (I) del esquema 1. Por ejemplo, se obtiene 2,4-dibromo-6-*tert*-butilfenol por reacción de 2-*tert*-butilfenol con bromo en MeOH.

La alilación de dicho fenol sustituido bromado con un haluro alílico se representa en la etapa (III) del esquema 1. Se hacen reaccionar haluros alílicos como, por ejemplo, 3-cloro-2-metilpropeno, 1-cloro-2-metil-2-buteno, 1-clorometilciclopenteno o 1-clorometilciclobuteno, con fenoles sustituidos bromados apropiados utilizando condiciones de reacción fácilmente evidentes para las personas especializadas en la química orgánica. Por ejemplo, 3-cloro-2-metilpropeno en presencia de yoduro sódico catalítico en acetona a reflujo reacciona con los fenoles sustituidos para proporcionar los compuestos alilados correspondientes.

Dichos compuestos alilados se ciclan tal como se representa en la etapa (V) del esquema 1. Las condiciones de reacción útiles para conseguir esta ciclación son conocidas entre las personas especializadas en la técnica y pueden implicar por ejemplo o bien la intervención de especies de radicales, o bien complejos de coordinación de Pd o Ni. Un método para conseguir el cierre del anillo es en disolvente de dimetilformamida caliente con sales de Pd<sup>2+</sup> o Ni<sup>2+</sup> en presencia de compuestos de fósforo de arilo o alquilo trivalente, como triciclohexilfosfina (P(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)<sub>3</sub>), trifenilfosfina o materiales análogos. Un método alternativo cuando Z no tiene hidrógeno unido a su átomo de alfa-carbono (el carbono unido al anillo de fenilo) incluye el tratamiento del compuesto alilado con un agente de reducción como hidruro de tri-*n*-butilestaño, tetraquis-trimetilsilililano o ácido hipofosforoso en dioxano caliente, en presencia de una base (como trietilamina, diisopropiltilamina o similar) y un iniciador de radicales libres como azo-bis-isobutirilnitrilo.

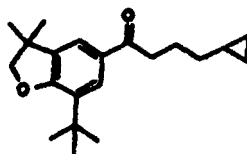
Los compuestos de la presente invención se preparan a partir de compuestos de anillo condensado proporcionados en la etapa (V) del esquema 1 a través de uno entre diversos métodos. La acilación de dichos compuestos de anillo condensado con un ácido carboxílico apropiado tal como se describe en la etapa (VII) del esquema 1 se pueden conseguir en condiciones de reacción que son fácilmente evidentes para las personas especializadas en la técnica. Por ejemplo, esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente halogenado inerte, como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> utilizando un agente de activación como anhídrido de ácido trifluoroacético a la temperatura apropiada. Alternativamente, se puede completar la misma transformación que se representa en la etapa (VIII) del esquema 1 utilizando un cloruro de ácido, derivado del ácido carboxílico orgánico apropiado, a través de métodos muy conocidos, y un catalizador de ácido de Lewis como tetracloruro de estaño. En general, los ácidos carboxílicos orgánicos apropiados necesarios para esta reacción son conocidos, están disponibles en el comercio o pueden ser preparados fácilmente por la persona especializada en la técnica.

En los procesos aquí descritos para la preparación de los compuestos de la presente invención, la necesidad de grupos protectores en fracciones reactivas son perfectamente reconocidos por las personas especializadas en química orgánica; por consiguiente, el uso de grupos protectores apropiados se incluye en los procesos aquí descritos, incluso si no están representados expresamente en todos los esquemas y ejemplos. La introducción y eliminación de grupos protectores adecuados, v.g., N, S, y O se describe por ejemplo en los siguientes documentos de referencia: McOmie, J.F. W. "Protective Groups in Organic Chemistry", *Advances in Organic Chemistry*, vol. 3 (1963), pp. 159-190; y Greene, T.W. P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Wiley (Nueva York), 1991.

Los ejemplos no limitativos que se exponen a continuación proporcionan una mayor información sobre la síntesis de los compuestos de la invención.

#### Ejemplo 1

1-(7-*tert*-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona



#### 2,4-dibromo-6-*tert*-butilfenol

Se coloca en un matraz de 3 bocas y 2 litros de capacidad, equipado con una entrada de Ar, condensador de reflujo, embudo de adición y una barra de agitación magnética eficiente, 2-*tert*-butilfenol (150,2 g, 1,00 moles) y MeOH (300 mL). Se enfría la solución en agitación en un baño con hielo a medida que se añade Br<sub>2</sub> neto (321,6 g, 2,01 moles, 2,01 eq), gota a gota, a lo largo de 0,5 horas (Precaución: esta reacción es exotérmica. Se debe controlar la velocidad de adición). Se vigila la reacción por TLC (2% EtOAc/hexano) y se completa al cabo de 2 horas. Se transfiere la mezcla de reacción a un vaso de precipitados de 1 L, junto con un enjuagado de 20 mL del matraz de reacción. La solución roja se solidifica rápidamente para convertirse en una masa cristalina naranja brillante. Se vuelve a disolver la masa cristalina por calentamiento sobre un baño de vapor y a continuación, se añade una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (1,45

## ES 2 301 161 T3

g, 5,4 mmoles) en 40 mL H<sub>2</sub>O, seguido inmediatamente de MeOH nuevo (60 mL). Se vuelve a calentar la solución resultante sobre un baño de vapor durante 10 minutos (la mezcla no se vuelve a disolver) y a continuación, se agita vigorosamente al mismo tiempo que se deja enfriar a temperatura ambiente. Al cabo de 0,5 horas, ha desaparecido prácticamente todo el color amarillo y se sedimentan cristales blanco anaranjados pálidos. Se filtran y se secan al aire para producir 2,4-dibromo-6-terc-butilfenol como pequeñas placas blanco-naranja pálido.

### *Éter 2,4-dibromo-6-terc-butilfenil isobutenílico*

Se coloca en un matraz de 3 bocas, de 3000 mL de capacidad, equipado con una entrada de Ar y un agitador magnético 2,4-dibromo-6-terc-butilfenol (70,0 g, 226 mmoles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,6 g, 276 mmoles, 1,2 eq.), NaI (3,38 g, 22,6 mmoles, 0,1 eq.), cloruro de  $\beta$ -metil alilo (33,9 mL, 339 mmoles, 1,5 eq.) en acetona (1500 mL). Se agita vigorosamente la mezcla de reacción a 23°C durante 56 horas, y se lleva un seguimiento por análisis de TLC (éter pet.). Se eliminan los sólidos por filtración, se lavan con acetona, y se rotoevapora el filtrado (temperatura del baño mantenida por debajo de 35°C) para dar un aceite. Se disuelve el aceite en hexano (100 mL) y se agita con gel de sílice (80 g). Se filtra la suspensión espesa a través de una almohadilla de Celite, y se eluye con hexano adicional (6 x 100 mL). Se evapora el filtrado para dar éter 2,4-dibromo-6-terc-butilfenil isobutenílico como un aceite amarillo. Se almacena el material en el congelador y se utiliza lo antes posible.

### *7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furano*

Se prepara ácido hipofosforoso anhidro (275 g, 4,16 moles) eliminando azeotrópicamente el agua de una solución acuosa al 50% comercial (550 g) utilizando tolueno (5 x 500 mL). Precaución: llevarlo a cabo detrás de una pantalla a prueba de goples, ya que ocasionalmente se produce un repentino aumento de la presión. Se coloca en un matraz de 3 bocas de 5000 mL de capacidad, equipado con un burbujeador de Ar y una entrada de Ar sumergida, condensador de reflujo, embudo de adición y agitador magnético dioxano (3000 mL), éter 2,4-dibromo-6-terc-butilfenil isobutenílico (50,3 g, 0,14 moles), el ácido hipofosforoso anhidro (275 g, 4,16 moles) antes preparado, y trietilamina (585 mL, 4,16 moles). Se evidencia un desprendimiento de calor a 50°C. Se desgasifica la mezcla por burbujeo con Ar durante 30 minutos y después se mantiene bajo una atmósfera de Ar. Se añade una solución de azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN) (20 mL de una solución 0,7 M en dioxano desgasificado) a través del embudo de adición. Se lleva a reflujo la solución agitada. Cada 0,5 horas, se añaden 20 mL más de solución de AIBN. Se lleva un seguimiento de la reacción por TLC para vigilar la desaparición del material de partida. Al cabo de 3 horas, se interrumpe la posterior adición de AIBN, se deja en reflujo la reacción durante 14 horas más y después se deja enfriar a 24°C. Se extrae dos veces la reacción con una mezcla de salmuera (250 mL) y HCl 1N (100 mL). Se seca la capa orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora para dar un aceite amarillo mezclado con un sólido blanco. Se tritura con hexano (300 mL) y se filtran los materiales insolubles, se enjuaga con hexano nuevo (50 mL) y se descarta. Se evaporan los hexanos para dar un aceite amarillo transparente. La destilación, seguida de hidrogenación utilizando 20% en peso de Pd/C al 10% y 50 psi de atmósfera de H<sub>2</sub> en solución de EtOH (0,6 g/mL) durante 14 horas tiene como resultado una completa deshalogenación para producir 7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furano.

### *4-ciclopropanobutan-1-ol*

Se coloca en un matraz de 3 bocas de 500 mL de capacidad, equipado con una entrada de Ar, un agitador magnético, condensador de reflujo y un septo, 5-hexen-1-ol (25 g, 0,25 moles), diyodometano (25,2 mL, 83,8 g, 0,31 moles, 1,25 eq.), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL). Se enfría la solución en un baño con hielo y se añade AlMe<sub>3</sub> neto (precaución: extremadamente pirofórico) (52 mL, 39,6 g, 0,55 moles, 2,2 eq.) (Precaución: fuertemente exotérmica y desprendimiento de gas) a través de una cánula durante 20' minutos. Al cabo de 1 hora a 0°C, se templá la mezcla de reacción a 35°C durante 14 horas. Se enfría la solución en un baño con hielo y se añade NaOH 1,5 N (1000 mL) gradualmente (precaución: violentamente exotérmica), seguido de H<sub>2</sub>O (1000 mL). Se extrae la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 250 mL). Se secan las capas orgánicas (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite amarillo. Se utiliza este 4-ciclopropanobutan-1-ol en la siguiente reacción sin posterior purificación.

### *Ácido 4-ciclopropilbutanoico*

Se prepara reactivo de Jones por adición cuidadosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (321 mL) a una solución fría de CrO<sub>3</sub> (366 g) en H<sub>2</sub>O (600 mL) durante un período de 0,5 h. Se coloca en un matraz de 3 bocas, de 5 L de capacidad, equipado con un agitador mecánico, termómetro interno y un embudo de adición de 1 L, una solución de 4-ciclopropilbutan-1-ol (127,0 g) en acetona (300 mL). Se comienza la adición y se enfría la solución por debajo de -10°C con un baño de hielo/MeOH. Se añade reactivo de Jones a una velocidad suficiente para que la temperatura de la mezcla de reacción no exceda nunca + 10°C. La mezcla de reacción se hace heterogénea y verde oscuro. Se añaden 300 mL de reactivo de Jones a lo largo de 3,5 h y se observa por TLC que se ha completado la reacción (hexano: EtOAc: HOAc, 3:1:0,05). Se añaden 50 mL más de reactivo de Jones y persiste el color rojo del reactivo. Se enfría la reacción por adición de isopropanol (80 mL) y se deja templar la reacción a 23°C. Se elimina por filtración una pequeña cantidad del precipitado verde, se enjuaga con acetona (3 x 200 mL) y se descarta. Se evapora el filtrado hasta obtener una mezcla bifásica, se vierte en 1,8 kg de hielo/agua, y se hace alcalino según el papel indicador con 50% en peso de NaOH (133 g) añadido en porciones. Se filtra la solución verde resultante para eliminar una pequeña cantidad de sólidos que se descartan. Se extrae el filtrado con Et<sub>2</sub>O (2 x 40 mL) y se secan las capas Et<sub>2</sub>O y se evaporan para producir 4-ciclopropilbutanoato de 4-ciclopropilbutilo. Se enfría la capa acuosa en hielo al mismo tiempo que se

## ES 2 301 161 T3

acidula con HCl 12 N (139 g). Se extrae la solución resultante con EtOAc (3 x 1 L). Se descarta la capa acuosa. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran a través de un papel y se evaporan para producir ácido 4-ciclopropilbutanoico como un aceite verde pálido, que se puede purificar posteriormente por filtración a través de Celite y destilación a una presión reducida (0,2 - 0,4 mbar, 60-90°C).

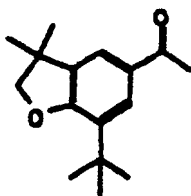
### *1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona*

Se coloca en un matraz de 3 bocas de 50 mL equipado con una barra de agitación magnética, una entrada de Ar y una entrada de septo, 3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furano (5,39 g, 26,4 mmoles), ácido 4-ciclopropilbutanoico (3,33 g, 26,4 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). Se enfría la solución a -20°C y después se añade anhídrido trifluoroacético (4,10 mL, 29,0 mmoles) (recién destilado). Al cabo de 7 horas a esta temperatura, se deja templar la reacción a 25°C y se apaga con H<sub>2</sub>O (20 mL). Se extrae la capa acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nuevo (3 x 20 mL) y se descarta. Se secan las capas orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora hasta obtener un aceite oscuro (9,05 g) que se purifica por cromatografía de columna sobre SiO<sub>2</sub> (200 g) utilizando hexano y después EtOAc al 2% en hexano como eluyente, para proporcionar 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furano-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona como un aceite amarillo pálido.

Utilizando sustancialmente el método del ejemplo 1 (y realizando las sustituciones adecuadas para obtener el ácido carboxílico apropiado), se obtienen los siguientes compuestos de la invención, de los ejemplos 2-12.

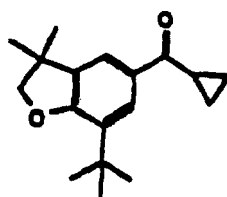
### Ejemplo 2

#### *1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-etan-1-ona*



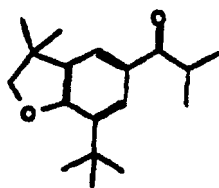
### Ejemplo 3

#### *1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-ciclopropilmetanona*



### Ejemplo 4

#### *1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-metilpropan-1-ona*

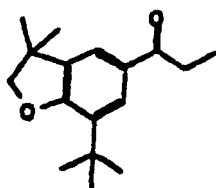


Ejemplo 5

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-propan-1-ona*

5

10



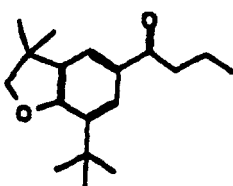
Ejemplo 6

15

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-butan-1-ona*

20

25

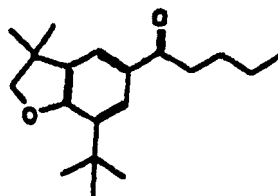


Ejemplo 7

30

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-pentan-1-ona*

35



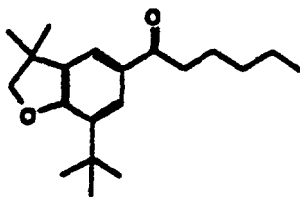
40

Ejemplo 8

45

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-hexan-1-ona*

50



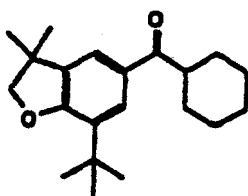
Ejemplo 9

55

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-ciclohexilmetanona*

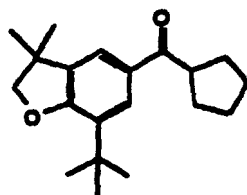
60

65



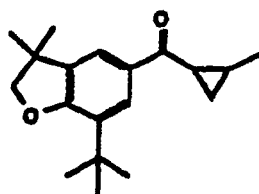
Ejemplo 10

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-ciclopentilmetanona*



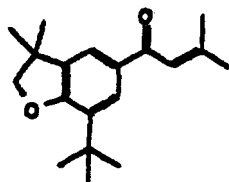
Ejemplo 11

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-metilciclopropilmetanona*



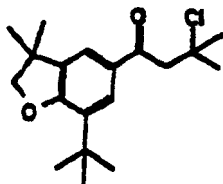
Ejemplo 12

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-metil-2-buten-1-ona*



Ejemplo 13

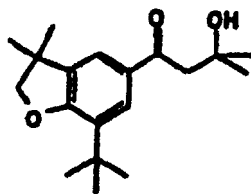
*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-cloro-3-metil-butan-1-ona*



Se agita una solución de 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-metil-2-buten-1-ona (ejemplo 12) (2,0 g, 6,2 mmoles) en Et<sub>2</sub>O saturado con HCl (30 mL) a 25°C durante toda la noche. Se trata la solución con H<sub>2</sub>O (20 mL) y se reparte contra CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Se secan las capas orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan para obtener un sólido de color crema, que se cristaliza en hexano para dar 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-cloro-3-metilbutan-1-ona.

## Ejemplo 14

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona*

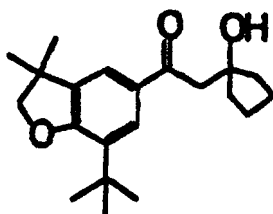


Se enfría una solución de 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-etan-1-ona (ejemplo 2) (1,07 g, 4,3 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  y se añaden diisopropilamina (0,97 mL, 5,6 mmoles) triflato de trimetilsilio (1,08 mL, 5,6 mmoles), sucesivamente con una jeringuilla. Se agita la reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 minutos y después se deja templar a  $24^\circ$  y se agita a esa temperatura durante 45 minutos. Se vuelve a enfriar la solución una vez más a  $-78^\circ\text{C}$  y se añade acetona (0,54 mL, 4,3 mmoles), seguido de  $\text{TiCl}_4$  (solución 1 M en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4,3 mL, 4,3 mmoles). Al cabo de 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$ , se deja templar la mezcla de reacción a  $24^\circ\text{C}$  y se evapora. Se reparte el residuo entre  $\text{MeOH}/\text{HCl}$  1N y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se seca la capa de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtra, se evapora y se cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  utilizando  $\text{EtOAc}/\text{hexano}$  (1:6) para producir 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona.

Utilizando sustancialmente el método del ejemplo 14 (y realizando las sustituciones adecuadas para obtener la cetona apropiada) se obtiene el compuesto según la invención del ejemplo 15.

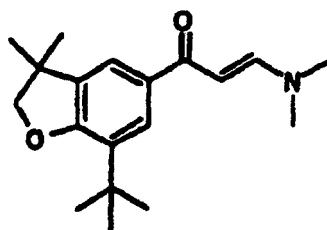
## Ejemplo 15

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-(1-hidrox ciclopentil)-etan-1-ona*



## Ejemplo 16

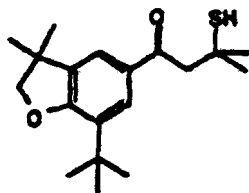
*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-(N,N-dimetilamino)propen-1-ona*



Se calienta una solución de 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-etan-1-ona (ejemplo 2) (1,54 g, 6,25 mmoles) en dimetilformamida dimetilacetal (15 mL) a reflujo durante 17 horas. Se evapora la mezcla de reacción y se cristaliza el residuo amarillo en hexano para dar 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-(N,N-dimetilamino)propen-1-ona.

## Ejemplo 17

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-3-mercapto-3-metilbutan-1-ona*



*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-3-(tiometil(4'-metoxifenil))-3-metilbutan-1-ona*

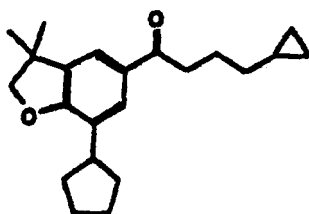
Se añade a una solución de 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-3-metil-2-buten-1-ona (ejemplo 12) (2,19 g, 7,6 mmoles) en benceno (70 mL) piperidina (0,08 mL, 0,76 mmoles) y 4-metoxibenciltiol. Se deja en agitación la solución amarilla resultante durante 56 horas, y después se añade piperidina adicional (0,08 mL, 0,76 mmoles); y se continúa agitando durante 17 horas más. Se evapora el disolvente y se cromatografía el aceite resultante sobre SiO<sub>2</sub> utilizando hexano para producir 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-3-tiometil-(4'-metoxifenil)-3-metilbutan-1-ona como un sólido blanco.

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-3-mercapto-3-metilbutan-1-ona*

En un aparato para manejar fluoruro de hidrógeno de Teflón, equipado con una barra de agitación y un baño de enfriado externo, se enfría una solución de 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-3-(tiometil(4'-metoxifenil))-3-metilbutan-1-ona (1,12 g, 2,5 mmoles) en para-creso. (2,5 mL) y para-cresol (2,5 mL) a 0°C, y se trata con fluoruro de hidrógeno neto (aproximadamente 50 mL) durante 1 hora. Se elimina al vacío el fluoruro de hidrógeno. Se aplica a una columna de SiO<sub>2</sub> el aceite oscuro resultante y se eluye con hexano para eliminar las impurezas de color oscuro. Se cromatografía el aceite resultante (972 mg) repetidamente con alumina neutra y se cristaliza finalmente en EtOH para proporcionar 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-3-mercapto-3-metilbutan-1-ona como un sólido blanco.

## Ejemplo 18

*1-(7-ciclopentil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona*



*2,4-dibromo-6-ciclopentilfenol*

Se enfría una solución de 2-ciclopentil fenol (24 g, 149 mmoles) en MeOH (50 mL) a 0°C y se añade gota a gota durante una hora Br<sub>2</sub> (22,9 mL, 446 mmoles). Se deja templar la reacción a 24°C y se agita durante 72 horas. A continuación, se añade H<sub>2</sub>O (50 mL) y se elimina por rotoevaporación MeOH. Se extrae la mezcla resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL). Se combinan las capas orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporan para producir un aceite rojo oscuro, que se mezcla con SiO<sub>2</sub> (5 g) y hexano (30 mL), se filtra y se vuelve a evaporar una vez más para producir 2,4-dibromo-6-ciclopentilfenol adecuadamente puro para la siguiente etapa.

*Éter 2,4-dibromo-6-ciclopentil isobutenílico*

Se emplea sustancialmente el método descrito en el ejemplo 1 para la reacción entre 2,4-dibromo-6-ciclopentilfenol y 3-cloro-2-metilpropeno, para proporcionar éter 2,4-dibromo-6-ciclopentil isobutenílico como un aceite incoloro.

*7-ciclopentil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenzo[b]furan*

Se añade a una solución de éter 2,4-dibromo-6-ciclopentil isobutenílico (37,9 g, 102 mmoles) en dimetilformamida (1200 mL) acetato de paladio (1,14 g, 5,1 mmoles) y trifenilfosfina (1,34 g, 5,1 mmoles). Se desoxigena la mezcla introduciendo burbujas con N<sub>2</sub> durante 15 minutos, y se calienta a 70°C. Se inyecta una solución desoxigenada de piperidina (0,34 M) y ácido fórmico (0,26 M) en dimetilformamida con una bomba de jeringuilla a una velocidad de

## ES 2 301 161 T3

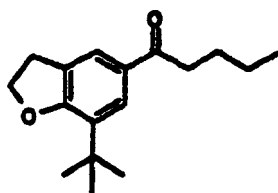
0,9 mL/min. Después de haber inyectado 250 mL, se completa la reacción por análisis de GC. Se deja en agitación la reacción bajo N<sub>2</sub> a 70°C durante 14 horas. Después de enfriar a 24°C, se vierte la reacción en H<sub>2</sub>O (1500 mL) y se extrae extensivamente con hexano (6 x 2000 mL). Se descarta la capa de dimetilformamida acuosa y se concentran los hexanos y se reparten contra NaOH 1N (3 x 50 mL). Se lava la capa de hexano con H<sub>2</sub>O (150 mL), se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan para producir 7-ciclopentil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furano como un aceite.

### *1-(7-ciclopentil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona*

Se emplea sustancialmente el método descrito en el ejemplo 1 para la reacción de 7-ciclopentil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furano y ácido 4-ciclopropilbutanoico para proporcionar 7-ciclopentil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furano como un aceite incoloro.

### Ejemplo 19

#### *1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-pentan-1-ona*



#### *1,5-dibromo-(2-bromoetoxi)-3-terc-butilbenceno*

Se añade a una solución de 2,4-dibromo-6-terc-butilfenol (5,00 g, 16,2 moles) en acetona (70 mL) 1,2-dibromoetano (2,80 mL, 32,5 mmoles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,70 g, 48,7 mmoles). Se calienta a reflujo la mezcla durante 14 horas, y después se filtra y se evapora. Se purifica el residuo por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> eluyendo con hexanos. Se destila el aceite resultante para dar 1,5-dibromo-(2-bromoetoxi)-3-terc-butilbenceno como un aceite amarillo pálido.

#### *7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furano*

Se enfría una solución fría de 1,5-dibromo-2-(2-bromoetoxi)-3-terc-butilbenceno (5,00 g, 12,05 mmoles) en tetrahidrofurano/hexano (100 mL/20 mL) a -95°C (MeOH/Et<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub> líquido). Se añade gota a gota una solución de n-butil litio en hexano (12 mL, 30,1 mmoles), y se deja en agitación la reacción durante 0,5 horas entre -95°C y -80°C. Al cabo de 4 horas, se vierte la reacción en NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrae con acetato de etilo. Se lava dos veces la capa orgánica con H<sub>2</sub>O y una vez con salmuera. Se secan las capas orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan. Se purifica el aceite resultante por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> utilizando hexanos. Se destila el aceite resultante a presión reducida para dar 7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furano como un sólido blanco de punto de fusión bajo.

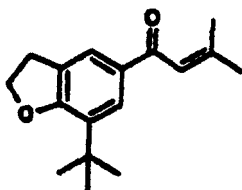
#### *1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-butan-1-ona*

Se emplea sustancialmente el método descrito en el ejemplo 1 para la reacción entre 7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furano y ácido petanoico para proporcionar 1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-butano-1-ona como un aceite incoloro.

Utilizando sustancialmente el método del ejemplo 19, se preparan los compuestos de los ejemplos 20 a 23 por reacción de 7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furano y el ácido carboxílico apropiado.

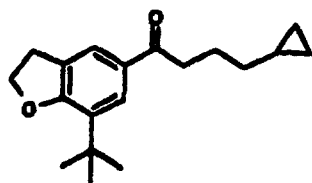
### Ejemplo 20

#### *1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-metil-2-buten-1-ona*



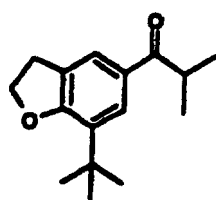
Ejemplo 21

*1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona*



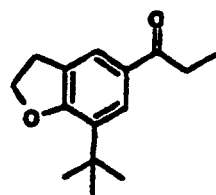
Ejemplo 22

*1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-metilpropan-1-ona*



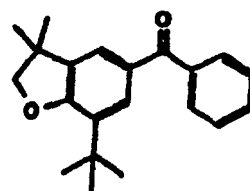
Ejemplo 23

*1-(7-terc-butil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-propan-1-ona*



Ejemplo 27

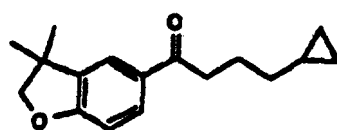
*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-fenilmetanona*



Utilizando sustancialmente el método del ejemplo 1.

Ejemplo 28

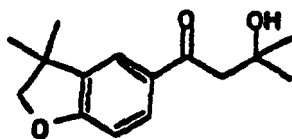
*1-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-4-ciclopropilbutan-1-ona*



Utilizando sustancialmente el método del ejemplo 1.

## Ejemplo 29

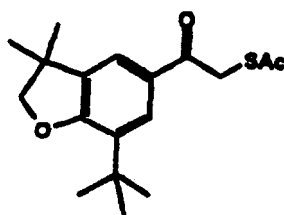
*1-(3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-3-hidroxi-3-metilbutan-1-ona*



Utilizando sustancialmente el método del ejemplo 14.

## Ejemplo 30

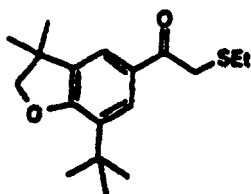
*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-acetiltioetan-1-ona*



Se calienta una mezcla de 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-bromoetan-1-ona (0,63 g, 1,9 mmoles) y triacetato de potasio (0,22 g, 1,9 mmoles) en 10 mL de acetona anhidra a reflujo durante 2 horas. Se elimina la acetona a presión reducida y se reparte el residuo entre éter y agua, se seca la capa de éter sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (10% acetato de etilo-hexano) da 0,31 g del compuesto del título inicialmente como un aceite amarillento que con el almacenamiento en el refrigerador se vuelve un sólido amarillo claro (p.f. 61-63°C).

## Ejemplo 31

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-etiltioetan-1-ona*



*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-cloroetan-1-ona*

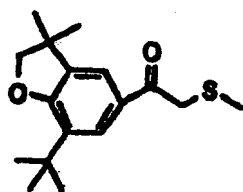
Se calienta a reflujo una mezcla de dicloroyodoato de benciltrimetilamonio (18,18 g, 52,2 mmoles), 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-etan-1-ona (6,65 g, 27,0 mmoles), 325 mL de 1,2-dicloroetano y 130 mL de metanol durante 1,5 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentra al vacío; se añade una solución acuosa de bisulfito sódico al 5% (126 mL) al residuo obtenido. Se extrae esta mezcla con éter y se seca el extracto sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar 8,38 g del compuesto del título como un sólido rojizo.

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-etiltioetan-1-ona*

Se añade tioetóxido sódico (0,54 g, 6,4 mmoles) en porciones a una solución de 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-2-cloroetano-1-ona (1,12 g, 4,0 mmoles) en 30 mL de metanol a temperatura ambiente. Se agita la reacción durante 2,5 horas, y se concentra al vacío. Se disuelve el residuo en éter, se lava con agua y con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra para dar 1,12 g del producto bruto. La purificación por cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice (5% acetato de etilo-hexano) da 0,72 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro.

## Ejemplo 32

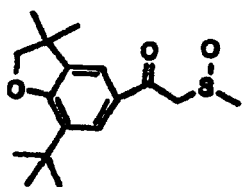
*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-3-tia-butan-1-ona*



Utilizando sustancialmente el método del ejemplo 1.

## Ejemplo 33

*1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-3-sulfinilbutan-1-ona*



Se enfría 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-3-tiabutan-1-ona (ejemplo 32, 1,08 g, 3,70 mmoles) en 7,5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  y se añade ácido m-cloroperbenzoico (826 mg, 4,07 mmoles). Después de agitar durante 45 minutos, se vierte la reacción en 15 mL de bicarbonato saturado diluido con 15 mL de agua y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se secan los extractos combinados con tamices moleculares y se evaporan. Se purifica el producto bruto por cromatografía de columna sobre sílice con 10->50% de AtOAc en hexano seguido de 100% acetona. Se recristaliza el sólido blanco resultante en EtOAc/hexanos para proporcionar 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-5-il)-3-sulfinilbutan-1-ona.

Las composiciones de la presente invención comprenden una cantidad segura y efectiva de los compuestos de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza aquí, “cantidad segura y efectiva” se refiere a una cantidad del compuesto suficiente para inducir de manera significativa una modificación positiva en el estado patológico que se esté tratando, pero lo bastante baja como para evitar efectos secundarios graves (a una relación beneficio/riesgo razonable), dentro del marco de un criterio médico sólido. Una cantidad segura y efectiva de un compuesto variará según el estado patológico en particular que se esté tratando, la edad y el estado físico del paciente que se esté tratando, la gravedad del estado patológico, la duración del tratamiento, la naturaleza de terapias concurrentes, el vehículo farmacéuticamente aceptable en concreto que se utilice, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico responsable.

Las composiciones de la presente invención comprenden preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9% en peso de un compuesto, más preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, siendo sobre todo preferible de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%.

Además del compuesto, las composiciones de la presente invención contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza aquí, significa uno o más diluyentes de carga líquidos o sólidos o sustancias de encapsulado compatibles que son adecuados para la administración a un ser humano o animal inferior. El término “compatible” tal como se utiliza aquí significa que los componentes de la composición se pueden mezclar con el compuesto de la invención, y entre sí, de manera que no se produce ninguna interacción que pueda reducir sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en las situaciones de uso ordinarias. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser, naturalmente, de una alta pureza suficiente y de una baja toxicidad suficiente como para hacerlos adecuados para su administración a un ser humano o un animal inferior en tratamiento.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos son azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados como, por ejemplo, carboximetil celulosa sódica, etil celulosa, acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco, lubricantes sólidos, como ácido esteárico, estearato de magnesio; sulfato de calcio, aceites vegetales, como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polialcoholes como propilen glicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; ácido alginico; emulsionantes como Tween®, agentes hidratantes como lauril sulfato sódico; agentes colorantes, agen-

tes aromatizantes, excipientes, agentes de tableteo, estabilizantes; antioxidantes; conservantes, agua sin pirógenos; solución salina isotónica y soluciones de tampón fosfato.

La selección del vehículo farmacéuticamente aceptable que se utilice en combinación con un compuesto de la invención se determina básicamente según el modo en el que se administra el compuesto.

Si el compuesto de la invención se va a inyectar, se inyecta preferiblemente por vía no intravenosa; el vehículo farmacéuticamente aceptable preferible es solución salina fisiológica esterilizada, con un agente de suspensión compatible con la sangre, cuyo pH ha sido ajustado a aproximadamente 7,4. Dichas composiciones inyectables comprenden entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50% del compuesto de la invención, más preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 25%, también preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 600 mg del compuesto de la invención por dosis.

Entre los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para una aplicación tópica se incluyen aquellos que son adecuados para su uso en lociones, cremas, geles y similares. Las composiciones tópicas contienen preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50% de un emoliente, más preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% de un emoliente. Dichas composiciones tópicas comprenden preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 50% del compuesto de la invención, más preferiblemente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10%, también más preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg por dosis.

El modo de administración preferible del compuesto de la invención es por vía peroral. La forma de dosis unitaria preferible es por lo tanto tabletas, cápsulas y similares, que comprenden una cantidad efectiva y segura del compuesto, que está comprendida preferiblemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 3500 mg, más preferiblemente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1000 mg, siendo sobre todo preferible entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 600 mg.

Muchos de los compuestos de la invención son hidrófobos. Cuando es deseable proporcionar una composición de base acuosa o una composición soluble o miscible con un medio acuoso, se puede incluir un agente de solubilización en la composición. Entre los ejemplos no limitativos de dichos agentes solubilizantes se incluyen polietilén glicol, propilén glicol, etanol y aceite de ricino de polioxietileno (35).

En las patentes EE.UU. N° 5.189.066 de Kelm & Bruns, publicado el 23 de febrero de 1993, titulada "Pharmaceutical Compositions of Tebufelone" y en 5.281.420 de Kelm & Dobrozi, publicada el 25 de enero de 1994, titulada "Solid Dispersion Compositions of Tebufelone" se describen vehículos de composición oral particularmente preferibles adecuados para las composiciones de la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un producto medicinal para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por una inflamación a través de la administración de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención a un ser humano o animal inferior que necesita dicho tratamiento. La expresión "enfermedades caracterizadas por una inflamación" tal como se utiliza aquí, se refiere a estados patológicos en los que, tal como se sabe, participa una inflamación, y pueden incluir estados patológicos como "artritis (v.g., artritis reumatoide, osteoartritis, artritis psoriática, artritis juvenil, síndrome de Reiter, artritis infecciosa y espondilitis anquilosante, lupus sistémico, eritematoso y gota)", así como la presencia de una inflamación ya esté o no asociada con una enfermedad identificable. Las enfermedades caracterizadas por una inflamación pueden incluir además una inflamación en la cavidad oral (v.g., inflamación asociada con gingivitis o enfermedad periodontal); inflamación en el tracto gastrointestinal (v.g., inflamación asociada con úlceras y enfermedad de colon irritable); inflamación asociada con enfermedades dermatológicas (v.g., psoriasis, acné y otras inflamaciones de la piel); inflamación asociada con el tracto respiratorio (v.g., asma, bronquitis y alergias); e inflamación en el sistema nervioso central (v.g., enfermedad de Alzheimer).

Otro aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un producto medicinal para el tratamiento o la prevención del dolor a través de la administración de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención a un ser humano o animal inferior que necesita dicho tratamiento. El dolor que se puede tratar o prevenir a través de la administración de los compuestos de la invención pueden incluir dolor periférico, dolor menstrual, dolor dental y dolor lumbar.

Otro aspecto de la presente invención consiste en el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un producto medicinal para prevenir el daño oxidante en los sitios de la inflamación a través de la administración de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención a un ser humano o animal inferior que necesita dicho tratamiento. Si bien no se limita a un mecanismo en particular, se cree que los compuestos de la invención inhiben la síntesis de leucotrienos, disminuyendo así la acumulación de neutrófilos en el sitio de la inflamación.

Otro aspecto de la presente invención consiste en el uso de compuestos de la invención para la fabricación de un producto medicinal para el tratamiento o la prevención de úlceras gástricas o duodenales o erosiones a través de la administración de una cantidad segura y efectiva de un compuesto de la invención a un ser humano o un animal inferior que necesita dicho tratamiento. En particular, dichas úlceras o erosiones causadas por fármacos antiinflamatorios no

## ES 2 301 161 T3

esteroides (NSAIDs) o etanol se pueden tratar y/o prevenir a través de la administración de compuestos de la invención preferibles.

Las pruebas apropiadas para determinar la seguridad gastrointestinal o las propiedades gastroprotectoras de los compuestos de la invención son conocidas.

Los métodos para determinar la seguridad gastrointestinal aguda se describen y/o se refieren en los siguientes documentos de referencia: Unangst, P.C. G.P. Shrum, D.T. Connor, R.D. Dyer, y D.J. Schrier, "Novel 1,2,4-oxadiazoles and 1,2,4-Thiadiazoles as Dual 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase inhibitors", *J. Med. Chem.*, vol. 35 (1992), pp. 3691-3698; y Segawa, Y.O. Ohya, T. Abe, T. Omata, y cols. "Anti-inflammatory, Analgesic, and Antipyretic Effects and Gastrointestinal Toxicity of the New Anti-inflammatory Drug N-(3-(3-(piperidinylmethyl)phenoxy] propyl)-carbamoylmethylthio]ethyl 1-(p-chlorobenzoyl) 5-methoxy-2-methyl-3-indolylacetate", *Arzneim-Forsch/Drug Res.* vol. 42 (1992), pp. 954-992. En los métodos descritos en estos trabajos, se examinan típicamente estómagos de animales dos horas después de administrarles una dosis de un compuesto. Los métodos para determinar la seguridad gastrointestinal subcrónica se describen y/o se refieren en los siguientes documentos de referencia: Melarange, R.C. Gentry, y cols. "Anti-inflammatory and Gastrointestinal Effects of Nabumetone or its Active Metabolite, 6-methoxy-2-naphthylacetic Acid (6MNA)", *Dig. Dis. Sci.*, vol. 37 (1992), pp. 1847-1852; y Wong, S.S. J. Lee, y cols., "Antiarthritic Profile of BF-389- A Novel Anti-inflammatory Agent With Low Ulcerogenic Liability" *Agents Actions*, vol., 37 (1992), pp. 90-91.

Los métodos para determinar la gastroprotección aguda se describen y/o se refieren en los siguientes documentos de referencia: Playford, R.J. D.A. Versey, S. Haldane, M.R. Alison y J. Calan, "Dose-dependent Effects of Fentanyl on Indometharin-induced Gastric Damage", *Digestion*, vol. 49 (1991), pp. 198-203. En el método que se describe en dicho trabajo, se administra por vía peroral a ratas de Lewis hembra (130-175 g) una dosis del compuesto de la invención (40 mg/kg b.i.d) o vehículo, a las 2 horas e inmediatamente antes de la administración de una dosis de indometacina de daño gástrico. Se sacrifica a las ratas 4 horas más tarde asfixiándolas con CO<sub>2</sub>. Se mide el daño en el cuerpo gástrico (milímetros de lesiones hemorrágicas) por imagen digitalizada.

El modo de administración preferible de los compuestos de la invención es peroral, si bien se contemplan también otros métodos de administración conocidos, v.g., dermatomucosal (por ejemplo, dérmico, rectal y similares), y parenteral (por ejemplo, por inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intraarticular, inyección intravenosa y similares). La administración ocular y la inhalación también quedan incluidas. Por lo tanto, los modos de administración específicos incluyen, sin limitarse sólo a ellos, peroral, transdérmico, mucosal, sublingual, intranasal, intramuscular, intravenoso, intraperitoneal, subcutáneo y administración tópica.

Las dosis preferibles de los compuestos de la invención están comprendidos entre aproximadamente 0,2 mg/kg y aproximadamente 70 mg/kg, más preferiblemente, entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 12 mg/kg. Las dosis inyectables preferibles comprenden entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg del compuesto de la invención. Las dosis tópicas preferibles comprenden de aproximadamente 1 mg/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 200 mg/cm<sup>2</sup> del compuesto de la invención aplicado sobre la superficie de la piel. Las dosis perorales preferibles comprenden de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, más preferiblemente aún de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, del compuesto de la invención. Dichas dosis se administran preferiblemente con una frecuencia de aproximadamente una vez al día a aproximadamente seis veces al día, más preferiblemente entre aproximadamente dos veces al día y aproximadamente cuatro veces al día. Dichas dosis diarias se administran preferiblemente durante al menos una semana, también preferiblemente durante al menos dos semanas, también preferiblemente al menos un mes, también preferiblemente durante al menos 2 meses, también preferiblemente durante al menos 6 meses, 1 año, 2 años o más.

Los ejemplos no limitativos que se exponen a continuación ilustran la presente invención.

### Ejemplo A

Se prepara una composición farmacéutica en forma de tableta a través de los métodos convencionales, como por ejemplo mezclado y compactación directa, se formulan del siguiente modo:

| <u>Ingrediente</u>                                                              | <u>Cantidad (mg por tableta)</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1-(7-terc-butyl-3,3-dimetil-<br>2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-<br>pentan-1-ona | 200                              |
| Celulosa microcristalina                                                        | 100                              |
| Glicolato de almidón sódico                                                     | 30                               |
| Estearato de magnesio                                                           | 3                                |

## ES 2 301 161 T3

Cuando se administra por vía oral dos veces al día, esta composición reduce significativamente la inflamación en un paciente que sufre de artritis reumatoide. Se consigue un beneficio significativo también a través de la administración dos veces al día de esta composición a un paciente que sufre de osteoartritis.

### 5 Ejemplo B

Se prepara una composición farmacéutica en forma de cápsula a través de los métodos convencionales, se formula del siguiente modo:

| 10 | <u>Ingrediente</u>               | <u>Cantidad (mg por cápsula)</u> |
|----|----------------------------------|----------------------------------|
|    | 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-     | 200                              |
|    | 2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)- |                                  |
| 15 | 3-cloro-3-metil-2-butan-1-ona    |                                  |
|    | Lactosa                          | hasta rellenar el volumen de la  |
| 20 |                                  | cápsula                          |

Esta cápsula administrada por vía oral una vez al día reduce sustancialmente los síntomas de un paciente que está afligido de artritis reumatoide o osteoartritis.

### 25 Ejemplo C

Se prepara una composición farmacéutica en forma líquida a través de los métodos convencionales, formulada del siguiente modo:

| 30 | <u>Ingrediente</u>               | <u>Cantidad</u> |
|----|----------------------------------|-----------------|
|    | 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-     | 200 mg          |
|    | 2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)- |                 |
| 35 | ciclopropilbutan-1-ona           |                 |
|    | EtOH                             | 4 ml            |
|    | Metil celulosa                   | 0,4 mg          |
| 40 | Agua destilada                   | 76 ml           |
|    | Tween 80                         | 1,6 ml          |

50 ml de esta composición administrada por vía peroral una vez al día reduce sustancialmente los síntomas en un paciente afligido de artritis reumatoide u osteoartritis.

### Ejemplo D

Se prepara una composición farmacéutica en forma líquida a través de los métodos convencionales, formulada del siguiente modo:

|    | <u>Ingrediente</u>                | <u>Cantidad</u> |
|----|-----------------------------------|-----------------|
| 55 | 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-      | 200 mg          |
|    | 2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-  |                 |
|    | etan-1-ona (microcristalina       |                 |
| 60 | micronizada)                      |                 |
|    | Avicel (celulosa microcristalina) | 50 mg           |
|    | Tween 80                          | 1,6 ml          |
| 65 | Metil celulosa                    | 0,4 mg          |
|    | Agua desionizada                  | 80 ml           |

## ES 2 301 161 T3

100 ml de esta composición administrada por vía peroral dos veces al día reduce sustancialmente los síntomas de un paciente afligido de artritis reumatoide u osteoartritis.

### Ejemplo E

Se prepara una composición farmacéutica sólida oral a través de los métodos convencionales, formulada del siguiente modo:

| <u>Ingrediente</u>                                                                           | <u>Cantidad</u> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-<br>2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-<br>4-ciclopropilbutan-1-ona | 20              |
| Plurónic F108                                                                                | 40              |
| Tween 80                                                                                     | 40              |

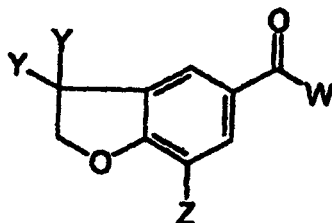
### Ejemplo F

Se prepara una composición farmacéutica sólida oral a través de métodos convencionales, formulada del siguiente modo:

| <u>Ingrediente</u>                                       | <u>Cantidad (% en peso)</u> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1-(7-terc-butil-3,3-dimetil-<br>4-ciclopropilbutan-1-ona | 50                          |
| Triglicéridos y derivados                                | 45                          |
| Cremaphor EL                                             | 5                           |

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la estructura:



(a) cada Y es independientemente hidrógeno o un alcanilo lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, o las dos Y están unidas para formar un anillo alcanilo que tiene de 3 a 7 átomos;

(b) Z es hidrógeno o alquilo ramificado o cíclico sin sustituir, o fenilo sin sustituir o sustituido con alcanilo, teniendo Z de 3 a 10 átomos distintos a hidrógeno; y

(c) W es alquilo lineal o ramificado, saturado o mono- o di-insaturado con enlaces dobles a excepción de que ningún átomo de carbono terminal forma parte de un enlace doble; cicloalquilo; arilo;

estando el alquilo, cicloalquilo, y/o arilo sin sustituir o sustituidos con halo, hidroxilo, oxo, alcoxi, ariloxi, aciloxi, carbamilo, carboxi, mercapto, alquiltio, aciltio, ariltio, arilo,

un anillo no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de anillo, incluyendo de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N,

un anillo aromático de 5 a 6 eslabones que incluye de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, amino,

teniendo W de 1 a 15 átomos distintos a hidrógeno;

siempre que cuando ambas Y sean hidrógeno, entonces Z no es hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo; y Z se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcanilo ramificado de C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir que tiene 2 ramificaciones, cicloalcanilo de C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir y fenilo sin sustituir.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que Z es t-butilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que W es alquilo lineal o de única ramificación de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, saturado o insaturado con un enlace doble entre los átomos de carbono no terminales; o cicloalcanilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halo, hidroxilo, tiol, fenilo, un anillo no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de anillo, incluyendo de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, un anillo aromático de 5 a 6 eslabones incluyendo de 2 a 5 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, S y N; W que tiene de 1 a 7 átomos distintos a hidrógeno.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el alquilo de W está sustituido con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, azufre, nitrógeno o combinaciones de ellos.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que W es alquilo lineal o de única ramificación de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, saturado o insaturado con un enlace doble entre el átomo de carbono unido al átomo de carbono de carbonilo y un átomo de carbono no terminal adyacente, sin sustituir o monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo e hidroxilo, o cicloalcanilo sin sustituir de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que W se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, i-propilo, ciclopropilo, ciclopentilo, 3-ciclopropilpropilo, 2-cloro-2-metilpropilo, 2-hidroxilo-2-metilpropilo y 2-metil-2-propenilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que cada Y es hidrógeno.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que cada Y es metilo, y Z es hidrógeno o t-butilo.

## ES 2 301 161 T3

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 11. Uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la fabricación de un producto medicinal para el tratamiento de inflamación, dolor o artritis.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65