

PATENTE DE INVENCION

Br. 46 A.

345 113



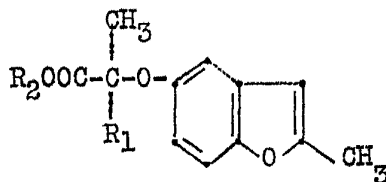
Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE BENZO-
FURANO OXIALCANOICO".-

Solicitante: SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES PRODUITS CHIMIQUES
DU MARLY, entidad belga, residente en 21, rue de
Renory, Ougrée, Bélgica.

El invento se refiere a un procedimiento
para preparar nuevos compuestos de benzofurano oxial-
canoico representados por la fórmula general:



en la que R_1 representa metilo o etilo y R_2 representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5. Se ha comprobado que los compuestos de fórmula I poseen una valiosa actividad farmacológica.

10. Las pruebas farmacológicas han demostrado que los compuestos del invento reducen en un grado apreciable los niveles de colesterol, de glicéridos y de ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo. Esta actividad farmacológica convierte a los compuestos del invento en susceptibles de ser utilizados en el tratamiento químico-terapéutico de todos los estados patológicos caracterizados por altos niveles sanguíneos lípidos tales como hipercolesteremia e hiperlipemia así como en el tratamiento de todas las formas de arteroesclerosis, ateromatosis diabética, xantomatosis y de síndromes circulatorios del cerebro, de las arterias coronarias y del sistema vascular periférico.

15. Ya es sabido por la patente británica No. 860.303 que los ésteres de ácidos carboxílicos α -(ariloxi)-alifáticos y más particularmente etil 4-clorofenoxiisobutirato, reducen la concentración de colesterol en el suero sanguíneo y son por lo tanto útiles en el tratamiento de las enfermedades de la arteria coronaria y arteroesclerosis.

25. Se reconoce actualmente que no solamente la reducción de colesterol sino también de glicéridos y ácidos grasos libres en el suero sanguíneo puede ser beneficiosa en casos de arteroesclerosis y por consiguiente de enfermedades de la arteria coronaria.

30.



- De acuerdo con esta concepción, se efectuaron una serie de pruebas sobre ratas hembra a fin de establecer las cualidades comparativas del compuesto preferido del invento, o sea el etil 2- $\sqrt{5}$ -(2-metil-benzofuranoxi)-isobutirato y del conocido etil 2-(4-clorofenoxi)-isobutirato de la memoria británica No. 860.303 como reductores de los niveles de colesterol, glicéridos y ácidos grasos libres en el suero sanguíneo.
- 5.
10. El procedimiento adoptado fué como sigue:
En primer lugar se sometió a las ratas hembras a una ovariectomía y, tras un período de ocho días, fueron divididas en tres grupos de los cuales el primer grupo (A) recibió etil 2-(4-clorofenoxi)-isobutirato,
15. el segundo grupo (B) recibió el compuesto preferido del invento, o sea el etil 2- $\sqrt{5}$ -(2-metil-benzofuranoxi)-isobutirato y el tercer grupo (C) fueron animales tomados como comparación. Los dos compuestos activos fueron administrados en dosis diarias de 50 mg/kg
20. disueltas en 0,3 ml de aceite de sésamo por animal. Los animales tomados como comparación recibieron cada uno una administración diaria de 0,3 ml de aceite de sésamo. La administración fué por vía oral y duró catorce días. Veinticuatro horas después de la última
25. dosis, los animales fueron sacrificados y determinados los relativos niveles sanguíneos de colesterol, glicéridos y ácidos grasos libres.
30. Tomando los niveles medios de los animales tomados como comparación como ordinarios, los resultados medios obtenidos en los dos grupos tra-



345.113

345 113

diaria de 0,3 ml de aceite de sésamo. La administración se efectuó por vía oral y duró catorce días. Veinticuatro horas después de la última dosis, se sacrificaron los animales y se determinaron los relativos niveles sanguíneos de colesterol, glicéridos y ácidos grasos libres.

5.

Tomando los niveles medios de los animales tomados como comparación como normales, los resultados medios obtenidos en los dos grupos tratados fueron los siguientes:

10.

Reducción comparada con animales tomados como comparación (C)

	<u>Colesterol</u>	<u>Glicéridos</u>	<u>Acidos grasos libres</u>
Grupo A	7,6 %	3,2 %	11,2 %
Grupo B	22,2 %	5,1 %	19,2 %

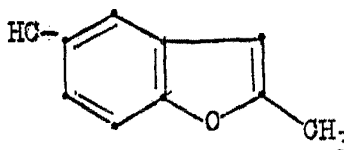
lo cual demuestra que el compuesto preferido del invento es más activo que el éster conocido.

20.

Ambos compuestos son prácticamente no tóxicos, siendo sus valores LD₅₀, determinados por vía intraperitoneal en el ratón, de una importancia como para no ser tenida en cuenta. En el caso del éster conocido, este valor es de 1625 mg/kg, mientras que en el caso del compuesto preferido del invento es de 1300 mg/kg.

25.

Los compuesto del invento se preparan ete-
rificando el grupo fenólico del benzofurano de fórmula:

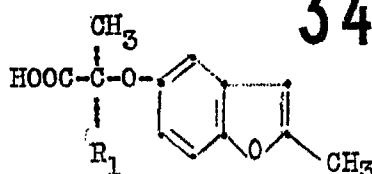


II



345 113

IV 15 SEP



en la que R_1 es metilo o etilo, cuyo ácido se esterifica después de una forma conocida para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula I.

Los siguientes ejemplos ilustran el invento:

5.

EJEMPLO 1

Preparación de etil 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)] - isobutirato

10.

Se mantuvieron 652 g de hidróxido sódico (16,3 moles), con agitación, en suspensión en 2000 ml de acetona anhidra. Se añadieron a esta suspensión 404 g (2,72 moles) de 5-hidroxi-2-metil-benzofurano y la mezcla resultante fué sometida a reflujo.

15.

Se retiró la fuente de calor y se añadieron 653 ml de cloroformo seco en la proporción requerida para mantener un flujo regular. Cuando se hubo añadido la totalidad del cloroformo, la solución fué calentada y sometida a reflujo durante 5 horas.

20.

A continuación se evaporaron los disolventes y se recogió en agua el residuo así formado hasta lograr la completa disolución. La solución acuosa fué acidificada por medio de ácido clorhídrico concentrado y extraída después con cloroformo. La fase orgánica fué separada y extraída por medio de una solución normal de bicarbonato sódico.

25.

La solución acuosa alcalina así obtenida

345113



- fué acidificada con ácido clorhídrico concentrado y extraída con cloroformo. La solución de cloroformo fué desecada en sulfato potásico anhidro y destilada. De esta forma, se obtuvieron 563 g de
5. ácido 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutírico en forma oleosa que fueron disueltos a continuación en 1500 ml de etanol absoluto que contenía 45 ml de ácido sulfúrico concentrado y se sometió la solución a reflujo durante 16 horas. Se evaporó parcialmente
10. el etanol y el residuo fué recogido con agua y extraído con éter. La solución etérica fué lavada con una solución diluída de bicarbonato sódico y después con agua, tras de lo cual fué secada en sulfato sódico anhidro. Tras evaporación del éter, se destiló
15. el residuo bajo un alto grado de vacío. De esta forma, se obtuvieron 434 g de etil 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutirato, con un punto de ebullición de 114-121°C.

- Utilizando el mismo procedimiento pero reemplazando la acetona por metil-etil-cetona, se obtuvo
20. etil 2-metil-2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-butirato con un punto de ebullición de 128-130°C (0,3 mm Hg).

EJEMPLO 2

Preparación de metil 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutirato

25. Una solución de 15 g de ácido 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutírico (preparada en la forma descrita en el ejemplo 1) en 45 ml de metanol anhidro y 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado fué sometida a
30. reflujo durante 5 horas.



- El metanol fué parcialmente evaporado y el residuo recogido con agua y extraído con éter. La solución etérica así obtenida fué tratada según se describe en el ejemplo 1 proporcionando 9,05 g de
5. metil 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutirato, p.e. 105-107°C (0,3 mm Hg).

EJEMPLO 3

Preparación de n-butil 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutirato

10. Se disolvieron 15 g de ácido 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutírico (preparado en la forma descrita en el ejemplo 1) en 45 ml de n-butanol que contenía 1,5 ml de ácido sulfúrico y se sometieron a reflujo durante 10 horas.
15. El n-butanol fué parcialmente evaporado y el residuo recogido con agua y extraído por éter. La solución etérica así obtenida fué tratada según se describe en el ejemplo 1 proporcionando 7,5 g de n-butil 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutirato, p.e. 130°C (0,3 mm Hg).
- 20.


EJEMPLO 4

Preparación de isopropil 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutirato

25. Se disolvieron 30 g de ácido 2-[5-(2-metil-benzofuranoxi)]-isobutírico (preparado en la forma descrita en el ejemplo 1) en 100 ml de isopropanol que contenía 5 ml de ácido sulfúrico concentrado y se sometieron a reflujo durante 10 horas.

30. La solución resultante fué tratada en la forma descrita en el ejemplo 1 proporcionando 22,9 g de isopro-

34511315 SEP 1966



pil 2- $\sqrt{5}$ -(2-metil-benzofuranoxi) $\sqrt{7}$ -isobutirato,
p.e. 117-118°C (0,2 mm Hg).

EJEMPLO 5

Preparación de n-propil 2- $\sqrt{5}$ -(2-metil-benzofuranoxi) $\sqrt{7}$ -isobutirato

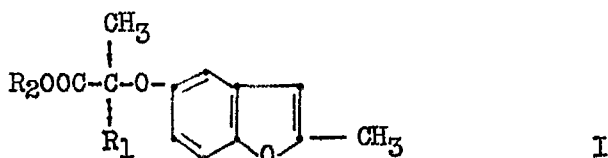
5. Se disolvieron 30 g de ácido 2- $\sqrt{5}$ -(2-metil-benzofuranoxi) $\sqrt{7}$ -isobutírico (preparado en la forma descrita en el ejemplo 1) en 100 ml de n-propanol que contenía 5 ml de ácido sulfúrico concentrado y se sometieron a reflujo durante 10 h.
10. La solución resultante fué tratada en la forma descrita en el ejemplo 1 para proporcionar 28,1 g de n-propil 2- $\sqrt{5}$ -(2-metil-benzofuranoxi) $\sqrt{7}$ -isobutirato, p.e. 117-120°C (0,2 mm Hg).

15. NOTA

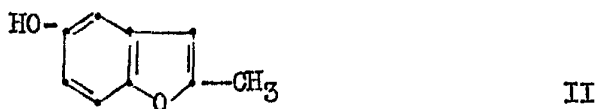
- Descripta suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra con fecha y número siguientes: 22 de septiembre de 1966, nº 42.428/66; acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para preparar compuestos de benzofurano oxialcánico; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.
- 30.



1.- Procedimiento para preparar compuestos de benzofurano oxialcanoico, de fórmula general I:



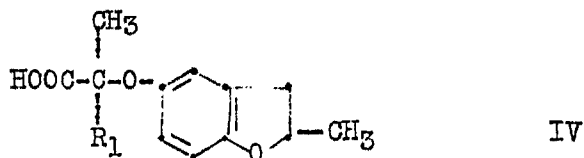
5. en la que R₁ representa metilo o etilo y R₂ representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque, en una primera etapa se hace reaccionar un benzofurano de fórmula II:



con una cetona de fórmula general III:



10. en la que R₁ tiene el significado anteriormente indicado, en presencia de cloroformo y de hidróxido sódico o potásico, para proporcionar el correspondiente ácido de fórmula general IV:



en la que R₁ tiene el significado indicado más arriba, y en una segunda y última etapa dicho ácido resultante se esterifica.

2.- Procedimiento para preparar compuestos

345113



de benzofurano oxialcanoico; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas

5. a máquina por una sola cara.

15 SEP 1967

Madrid,

SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES PRODUITS
CHIMIQUES DU MARLY

A. GEVREZ ROBERTY MODEST
S. r. l. - Filmmade - 11, Boulevard de la Reine

A large, stylized handwritten signature in black ink, overlapping the typed text of the company name and address.