



SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CL. CL.	C07 A61
SUB. CLAS.	D K

PATENTE DE INVENCION

Ref. 8985/9.

389536

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL BENZOPURANO.

Solicitante AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE,
entidad francesa, residente en Tour Aurore, Paris-
Défense, Courbevoie, Hauts De Seine, Francia.

La presente invención se refiere a derivados del benzofurano y a medicamentos a base de derivados del benzofurano.

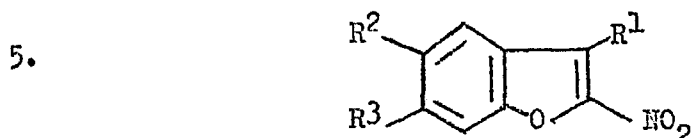
La invención tiene por objeto, principalmente, proporcionar nuevos medicamentos que actúan contra los micro-

389536



organismos y los parásitos.

Se refiere, en primer lugar, a compuestos nuevos que responden a la fórmula:

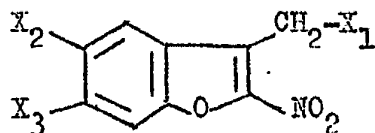


en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y cada uno de los símbolos R² y R³, individualmente, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo, con la exclusión del significado R¹ = R² = R³ = H, cada uno de los radicales alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada.

10.

La invención comprende más particularmente los compuestos que se pueden representar por la fórmula

15.

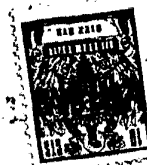


y que corresponde a los significados de los símbolos consignados en la tabla siguiente:

20.

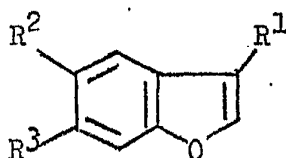
X ₁	X ₂	X ₃
H	CH ₃	CH ₃
-id-	H	Cl
-id-	Cl	CH ₃
-id-	Br	CH ₃
-id-	-id-	H
-id-	Cl	-id-
CH ₃	-id-	-id-
H	F	-id-
-id-	H	Br
CH ₃	CH ₃	CH ₃

389536



Se puede, según la invención, preparar estos compuestos por nitración directa de los compuestos correspondientes

5.



por medio de ácido nítrico concentrado en ácido acético.

10. Los ejemplos siguientes, en los que las temperaturas están dadas en grados centígrados, ilustran la preparación de los nuevos compuestos.

EJEMPLO I

a) (2-Acetil 4,5-dimetil fenoxi) acetato de etilo.

15. Se mantiene en ebullición, durante 58 horas, una mezcla de 6-acetil 1,3,4-xilenol (620 g), de cloroacetato de etilo (550 g) y carbonato potásico (550 g) en acetona (2 litros). Se destila bajo una presión de 9 mm de mercurio. A 201°, se recoge el éster buscado (785 g es decir con un rendimiento del 85 % con relación al xilenol); en ciclohexano, forma agujas incoloras que funden a 86°.

Análisis para $C_{14}H_{18}O_4$

Calculado % C = 67,20 H = 7,20

Encontrado % C = 66,87 H = 7,18

b) Acido (2-acetil 4,5 dimetil fenoxi) acético.

25. Tras calentamiento del éster a durante 1 hora a ebullición en una solución hidroalcohólica de sosa, se obtiene el ácido correspondiente que, en etanol, forma lentejuelas incoloras que funden a 189°.

Análisis para $C_{12}H_{14}O_4$

30. Calculado % C = 64,92 H = 6,36

389536

- 6



Encontrado % C = 65,15 H = 6,08

c) 3,5,6-Trimetil benzofurano.

5. Se mantiene durante 3 horas en baño de aceite a 170° una mezcla del ácido b (600 g), de acetato sódico seco (850 g) y de anhídrido acético (1700 g). Se vierte a continuación la mezcla en agua, se efectúa una extracción con benceno, se lava con sosa diluida y se destila. Bajo una presión de 10 mm de mercurio. Se recoge a 113° 3,5,6-trimetil benzofurano (336 g es decir con un rendimiento del 78 %);
10. en éter de petróleo, da prismas incoloros que funden a 41°.

Análisis para $C_{11}H_{12}O$

Calculado % C = 82,57 H = 7,56

Encontrado % C = 82,23 H = 7,44

15. d) 3,5,6-Trimetil 2-nitro benzofurano (número de código R 4906).

20. A una solución del trimetil benzofurano c en 10 veces su peso de ácido acético puro, se añade ácido nítrico de densidad 1,49, a razón de un ml por gramo de este compuesto c, manteniendo la temperatura a 20°. Se abandona la mezcla durante 15 minutos, se vierte en agua, se extrae con benceno, se lava cuidadosamente la fase orgánica con agua y a continuación con sosa normal y, de nuevo, con agua y se evapora el benceno. Se hace recristalizar el residuo en etanol. El 3,5,6-trimetil 2-nitro benzofurano se presenta
25. en forma de lentejuelas que funden a 172°.

Análisis para $C_{11}H_{11}NO_3$

Calculado % C = 64,39 H = 5,36 N = 6,82

Encontrado % C = 64,60 H = 5,58 N = 6,64

30. El espectro de RMN, determinado en solución en deutero cloroformo con tetrametil silano como referencia

389536



interna muestra los desplazamientos siguientes (en ppm):

CH_3 (3) 2,6 ; CH_3 (5,6) 2,4 ; H (4,7) 7,25 a 7,35.

EJEMPLO 2

5.

2-Nitro 3-metil 6-cloro benzofurano (número de código R 4857).

Se parte de 3-metil 6-cloro benzofurano obtenido por ciclación de ácido 2-acetil 5-cloro fenoxi acético, preparado a su vez por la misma sucesión de reacciones que el ácido b del ejemplo 1. El 3-metil 6-cloro benzofurano, obtenido así con un rendimiento del 85 %, hierve a 116°/18 mm ; $n_D^{20} = 1,5687$.

10.

Se le somete a una nitración como en el ejemplo 1 pero con ácido nítrico de densidad 1,52 y dejando ascender la temperatura hasta 50° (como máximo).

15.

Se obtiene de este modo 2-nitro 3-metil 6-cloro benzofurano que, tras cristalización en etanol, funde a 144°.

Análisis para $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{NCl}$

Calculado % C = 51,12 H = 2,86 N = 6,62 Cl = 16,76

Encontrado % C = 50,70 H = 2,93 N = 6,54 Cl = 16,98

20.

El espectro de RMN confirma la estructura indicada.

EJEMPLO 3

2-Nitro 3,6-dimetil 5-cloro benzofurano (número de código R 4942).

25.

Se parte de 3,6-dimetil 5-cloro benzofurano y se opera como en el ejemplo 2.

El 2-nitro 3,6-dimetil 5-cloro benzofurano así obtenido funde a 184° tras recristalización en etanol.

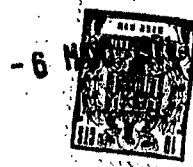
Análisis para $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3\text{NCl}$

Calculado % C = 53,26 H = 3,57 N = 6,21 Cl = 15,75

30.

Encontrado % C = 53,28 H = 3,33 N = 5,94 Cl = 15,51

389536



El espectro de RMN, determinado como en el ejemplo 1, ha revelado los desplazamientos químicos siguientes (en ppm):

$\text{CH}_3(3)$ 2,65 ; $\text{CH}_3(6)$ 2,55; H (4) 7,65; H (7) 7,4

5. Igualmente se puede obtener el 2-nitro 3,6-dimetil 5-cloro benzofurano por nitración del 2,3,6-trimetil 5-cloro benzofurano, el rendimiento (16 %) es ligeramente superior al de la nitración del 3,6-dimetil 5-cloro benzofurano.

10. Los compuestos definidos por a, b y c en el ejemplo 1 y el 3-metil 6-cloro benzofurano del ejemplo 2 son nuevos.

EJEMPLO 4

Los compuestos intermedios a, b y c, preparados como en el ejemplo 1 tiene las características siguientes:

15. a) (2-Acetil 4-bromo 5-metil fenoxi) acetato de etilo.

$\text{Eb}_{23} = 211^\circ$; F = 121° ; microcristales incoloros (en ciclohexano).

Análisis : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Br}$

20. Calculado % C = 49,57; H = 4,80 ; Br = 25,37
Encontrado % C = 49,60 H = 4,59 Br = 25,01

b) Acido (2-acetil 4-bromo 5-metil fenoxi) acético.
F = 218° . Microcristales incoloros (en una mezcla de benceno y de etanol 50/50).

Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{Br}$

25. Calculado % C = 46,03 H = 3,86 Br = 27,85
Encontrado % C = 46,24 H = 3,90 Br = 28,12

c) 3,6-Dimetil 5-bromo benzofurano.

$\text{Eb}_{16} = 149-150^\circ$; F = 39° ; agujas incoloras (en éter de petróleo)

30. Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OBr}$

389536



Calculado % C = 53,38 H = 4,03 Br = 35,52

Encontrado % C = 53,51 H = 3,87 Br = 35,80

d) 2-Nitro 3,6-dimetil 5-bromo benzofurano (número de código R 5214).

- 5. A una solución de 22 g de 3,6-dimetil 5-bromo benzofurano en 200 ml de anhídrido acético, se añaden 7 ml de ácido nítrico de densidad igual a 1,52 limitando la temperatura a 50°. La mezcla reaccional se abandona durante 10 minutos y a continuación se vierte en agua fría. Se separan los cristales formados y a continuación se les recrystaliza en etanol. Se obtienen de este modo 4 g (es decir con un rendimiento del 15 %) de agujas brillantes amarillo oro, que constituyen el 2-nitro 3,6-dimetil 5-bromo benzofurano; F = 171°.

Análisis para $C_{10}H_8O_3NBr$

15. Calculado % C = 44,48 H = 2,99 N = 5,19 Br = 29,60

Encontrado % C = 44,61 H = 2,95 N = 5,28 Br = 29,99

EJEMPLO 5

Los compuestos a, b y c se preparan también como en el ejemplo 1.

- 20. a) (2-Acetil 4-bromo fenoxi) acetato de etilo.
Eb₁₅ = 250°; F = 41°; microcristales incoloros (en ciclohexano).

Análisis para $C_{12}H_{13}O_4Br$

Calculado % C = 47,88 H = 4,35 Br = 26,55

25. Encontrado % C = 48,02 H = 4,34 Br = 26,12

b) Acido (2-acetil 4-bromo fenoxi) acético.

F = 178°; microcristales incoloros (en una mezcla de benceno y de etanol 50/50).

Análisis para $C_{10}H_9O_4Br$

30. Calculado % C = 43,99 H = 3,33 Br = 29,27

389536



Encontrado % C = 50,11 H = 3,45 Br = 28,99

c) 3-Metil 5-bromo benzofurano.

Eb₁₅ = 128°; líquido incoloro; n_D^{24°} = 1,5928.

Análisis para C₉H₇OBr

5. Calculado % C = 51,23 H = 3,34 Br = 37,87

Encontrado % C = 51,05 H = 3,48 Br = 38,02

d) 2-Nitro 3-metil 5-bromo benzofurano (número de código R 5215).

10. Se le prepara como en el ejemplo 1 anterior con 20 g de 3-metil 5-bromo benzofurano, 200 ml de anhídrido acético y 7 ml de ácido nítrico. Se obtienen 6,5 g, es decir con un rendimiento del 27 %. Agujas amarillo limón (en etanol); F = 178°.

Análisis para C₉H₆O₃NBr

15. Calculado % C = 42,22 H = 2,36 N = 5,47 Br = 31,2%

Encontrado % C = 42,34 H = 2,50 N = 5,23 Br = 31,4%

EJEMPLO 6

20. El 3-metil 5-cloro benzofurano y sus precursores son ya conocidos; para el (2-acetil 4-cloro fenoxi)acetato de etilo y el ácido (2-acetil 4-cloro fenoxi) acético; Newmann, Fones y Renoll, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 718; para el 3-metil 5-cloro benzofurano; Deohra y Gupta, Indian J. Chem. 1964, 2, 459.

25. 2-Nitro 3-metil 5-cloro benzofurano (número de código R 5216).

30. Se le prepara como en el ejemplo 1 anterior con 33 g de 3-metil 5-cloro benzofurano, 300 ml de anhídrido acético y 14 ml de ácido nítrico. Se obtienen 12,5 g es decir con un rendimiento del 30 %. Agujas brillantes amarillo limón (en etanol); F = 158°.

389536



Análisis para $C_9H_6O_3NCl$

Calculado % C = 51,12 H = 2,86 N = 6,62 Cl = 16,76

Encontrado % C = 50,96 H = 3,01 N = 6,75 Cl = 16,83

EJEMPLO 7

5. El ácido (2-propionil 4-cloro fenoxi) acético ya es conocido (Schultz y Sprague, patente americana nº 3.251.06 del 10 de mayo de 1966).

a) 3-Etil 5-cloro benzofurano.

Preparado a partir del ácido precedente como en el

10. ejemplo 1.

$Eb_{15} = 128^\circ$; líquido incoloro; $n_D^{25^\circ} = 1,5585$.

Análisis para $C_{10}H_9OCl$

Calculado % C = 66,48 H = 4,98 Cl = 19,66

Encontrado % C = 66,55 H = 4,94 Cl = 19,70

15.

b) 2-Nitro 3-etil 5-cloro benzofurano (número de código R 5217).

Se le prepara como en el ejemplo 4 con 18 g de 3-etil 5-cloro benzofurano, 180 ml de anhídrido acético y 7 ml de ácido nítrico. Se obtienen 4 g, es decir con un rendimiento del 18 %. Agujas amarillas; F = 100°.

20.

Análisis para $C_{10}H_8O_3NCl$

Calculado % C = 53,26 H = 3,57 N = 6,21 Cl = 15,7

Encontrado % C = 53,40 H = 3,80 N = 6,22 Cl = 15,9

EJEMPLO 8

25.

Los intermedios a, b y c se preparan como en el ejemplo 1.

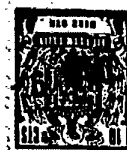
a) (2-Acetil 4-fluor fenoxi) acetato de etilo.

$Eb_{15} = 185-187^\circ$; F = 40°; grandes prismas incoloros (en ciclohexano).

30.

Análisis para $C_{12}H_{13}O_4F$

389536



971

Calculado % C = 60,05 H = 5,46 F = 7,92

Encontrado % C = 59,87 H = 5,43 F = 8,12

b) Acido (2-acetil 4-fluor fenoxi) acético. F = 113°; microcristales incoloros (en etanol).

5.

Análisis para $C_{10}H_9O_4F$

Calculado % C = 56,65 H = 4,28 F = 8,96

Encontrado % C = 56,40 H = 4,33 F = 9,12

c) 3-Metil 5-fluor benzofurano.

E_b₁₉ = 92°; líquido incoloro $n_D^{24} = 1,5280$.

10.

Análisis para C_9H_7OF

Calculado % C = 72,06 H = 4,70 F = 12,67

Encontrado % C = 72,05 H = 4,82 F = 12,62

d) 2-Nitro 3-metil 5-fluor benzofurano (número de código R 5218).

15.

Se le prepara como en el ejemplo 4 con 30 g de 3-metil 5-fluor benzofurano, 300 ml de anhídrido acético y 14 ml de ácido nítrico. Se obtienen 10 g es decir con un rendimiento del 22,5 %. Lentejuelas brillantes amarillo limón. F = 123° (en etanol).

20.

Análisis para $C_9H_6O_3NF$

Calculado % C = 55,43 H = 3,10 N = 7,18 F = 9,74

Encontrado % C = 55,37 H = 3,08 N = 7,26 F = 9,55

EJEMPLO 9

25.

2-Nitro 3-metil 6-bromo benzofurano (número de código R 5233).

30.

Se procede como en el ejemplo 4 con 20 g de 3-metil 6-bromo benzofurano (Thkar, J. Indian Chem. Soc. 1963, 49, 539), 200 ml de anhídrido acético y 7 ml de ácido nítrico. Se obtienen 5,4 g del producto es decir con un rendimiento del 22,5 % F = 148°; agujas amarillo pálido (en etanol).

389536

- 5



Análisis para $C_9H_6O_3N$

Calculado % C = 42,22 H = 2,36 N = 5,47 Br = 31,22

Encontrado % C = 42,12 H = 2,30 N = 5,60 Br = 31,17

EJEMPLO 10

5. Los intermedios a, b y c se preparan como en el ejemplo 1.

a) (2-Propionil 4,5-dimetil fenoxi)acetato de etilo.

$Eb_{21} = 211^{\circ}$; F = 57° ; agujas incoloras (en éter de petróleo).

10. Análisis para $C_{15}H_{20}O_4$

Calculado % C = 68,24 H = 7,64

Encontrado % C = 68,31 H = 7,58

b) Acido (2-propionil 4,5-dimetil fenoxi)acético.

F = 117° ; microcristales incoloros (en una mezcla de ciclohexano y de benceno).

15. Análisis para $C_{13}H_{16}O_4$

Calculado % C = 66,16 H = 6,83

Encontrado % C = 65,88 H = 6,84

c) 3-Etil 5,6-dimetil benzofurano.

20. $Eb_{15} = 134^{\circ}$; líquido incoloro, $n_D^{24} = 1,5458$.

Análisis para $C_{12}H_{14}O$

Calculado % C = 82,83 H = 8,11

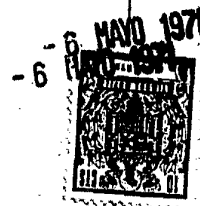
Encontrado % C = 82,72 H = 8,10

25. d) 2-Nitro 3-etil 5,6-dimetil benzofurano (número de código R 5238).

Se le prepara como en el ejemplo 4 con 26,5 g de 3-etil 5,6-dimetil benzofurano, 360 ml de anhídrido acético y 11 ml de ácido nítrico. Se obtienen 2,8 g, es decir con un rendimiento del 8,5 %. F = 118° ; lentejuelas amarillas (en etanol).

30.

389536



Análisis para $C_{12}H_{13}O_3N$

Calculado % C = 65,81 H = 5,98 N = 6,40

Encontrado % C = 65,75 H = 6,08 N = 6,41

- La solicitante ha encontrado que los tres compues-
5. tos de los ejemplos 1 a 3 dan pruebas de actividad contra los microorganismos y los parásitos y que son utilizables, en consideración de esto, como desinfectantes y, en terapéutica, como parasiticidas, bactericidas, bacteriostáticos y fungicidas.
10. La actividad antimicrobiana in vitro se ha estudiado particularmente para el compuesto R 4906.
- La actividad antibacteriana se ha evaluado in vitro por la determinación de la concentración mínima inhibidora bacteriostática (C.M.I.) en medio nutritivo líquido,
15. tras una residencia de 18 horas a 37°. Para *Mycobacterium tuberculosis*, la residencia a 37° se prolonga durante una semana.
- Se han utilizado trece cepas de cultivo que pertenecen a ocho especies diferentes.
20. Los medios de cultivo han sido el caldo nutritivo ordinario para las especies poco exigentes, el medio taponado glucosado para el streptococo y el medio de Dubos para *M. tuberculosis*.
- La actividad antimicótica se ha determinado, por
25. una parte, en medio nutritivo sólido (gelosa de Sabouraud) para una cepa de *Aspergillus* (*A. fumigatus*) y dos cepas de dermatofitos (*Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*), por otra parte, en medio nutritivo líquido (medio de Sabouraud) para dos cepas de levaduras (*Candida albicans*).
30. La lectura se ha efectuado tras una residencia de 72 horas



a 28° para el *Aspergillus* y los dermatofitos y de 18 horas a 37° para las levaduras.

Los medios nutritivos se han repartido en tubos de hemolisis a razón de 1,8 ml por tubo para las bacterias y las levaduras y en tubos de ensayo de 22 mm de diámetro a razón de 4,5 ml por tubo para *M. tuberculosis*.

5.

Soluciones de compuestos nitrobenzofuránicos, con concentraciones decrecientes, preparados por el método de las diluciones seriadas, se han añadido a razón de 0,2 ml en tubos que contienen 1,8 ml y 0,5 ml en tubos que contienen 4,5 ml.

10.

El inoculum estaba constituido por una gota de un cultivo madre de una edad de 18 horas a 37° en medio líquido tras dilución hasta obtención de una suspensión muy ligeramente turbia (aproximadamente 10^5 bacterias por ml).

15.

Para el *strobotococo* y la *Candida*, el inoculum fué una gota del cultivo madre de una edad de 18 horas sin dilución (aproximadamente 10^8 bacterias por ml) y para *M. tuberculosis* una gota de cultivo homogéneo en medio de Dubos.

20.

Para el *Aspergillus* y los dermatofitos, las soluciones de los productos ensayados se añadieron a la gelosa de Sabouraud a razón de 2 ml de solución por 18 ml de gelosa licuada antes de colarse en una caja de Pétri. El inoculum estaba constituido por un pequeño fragmento de un cultivo de 72 horas.

25.

Las concentraciones finales de las sustancias ensayadas están basadas con relación a su bajísima solubilidad. Su solución en acetona se diluye en agua con el fin de no sobrepasar una concentración final en acetona en el medio nutritivo de 1/20 para las bacterias y los hongos, y 1/40 para

30.

389536



M. tuberculosis, concentraciones compatibles con el crecimiento normal de los micro-organismos.

Los resultados obtenidos para el compuesto R 4906 están reunidos en la tabla I siguiente. Están expresados en concentración mínima inhibidora (C.M.I.) en microgramos por mililitro de medio nutritivo.

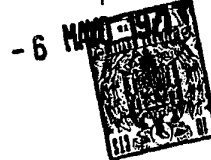
TABLA I

	Bacterias	R. 4906
	Escherichia coli 17	5
10.	" " 32	5
	Rettgerella 3	sup. à 5
	Salmonella typhi murium 178	sup. à 5
	Pseudomonas aeruginosa 34	sup. à 5
	" " 181	sup. à 5
15.	Streptococcus foecalis 35	sup. à 5
	" " 56	sup. à 5
	" pyogenes 91	sup. à 5
	" " 96	sup. à 5
	Staphylococcus aureus 19	sup. à 5
20.	" " 153	sup. à 5
	Mycobacterium tuberculosis	2,5
	Hongos	
	Aspergillus fumigatus	sup. à 2,5
	Microsporum gypseum	sup. à 2,5
25.	Trichophyton mentagrophytes	sup. à 2,5
	Candida albicans 1	sup. à 5
	" " 2	sup. à 5

Se han investigado tres tipos de acciones en parasitología.

30. 1º) Acción oxiuricida.

389536



La evaluación de las propiedades antihelmínticas se ha efectuado "in vivo" en el caso del ratón experimentalmente infestado por *Syphacia obvelata* (nematodo oxiuridae).

5. Ratones de cinco a seis semanas se infestan por contacto con ratones muy parasitados por *Syphacia obvelata*. Para esto, se reúnen en un cristalizador una veintena de ratones nuevos y cuatro o cinco ratones parasitados. Se dejan en contacto los animales durante cinco días.

10. Del octavo al onceavo día que sigue al comienzo de la infestación, es decir durante cuatro días, los ratones reciben, por vía bucal, una sola vez por día, el producto a ensayar, en solución o en suspensión en un volumen de agua que no exceda de 0,25 ml.

15. La autopsia se practica el treceavo día, es decir 48 horas después de la detención del tratamiento. Se investiga entonces, en el intestino grueso, los oxiuros vivos sin tener en cuenta las larvas jóvenes cuya longitud es como máximo igual a 0,5 mm y cuya presencia eventual atestiguaría una reinfestación ulterior al comienzo del tratamiento.

20. Se opera sobre lotes de al menos diez animales y se determina para cada sustancia, el porcentaje de ratones completamente liberados de sus parásitos; la dosis administrada es uniformemente de 200 mg/Kg de peso corporal y por día.

25. Para cada serie de ensayos, se conservan de diez a veinte ratones testigos que no reciben ningún tratamiento.

2º) Acción tricomonacida.

30. La determinación de la actividad tricomonacida "in vitro" sobre *Trichomonas vaginalis* se efectúa según dos

389536



modalidades:

a) Inhibición al comienzo de los cultivos.

- El medio de cultivo (denominado de Magara) está constituido por un caldo de carne y de hígado de buey de origen comercial (caldo VF o medio de Weinberg y Goy remitido por el Institut Pasteur) para anaerobios, glicosado al 0,5 % y adicionado con 5 a 10 % de suero estéril de polvo. 9 ml de este medio se siembran con 0,5 ml de un cultivo de *Trichomonas vaginalis* que corresponde a 400.000 flagelos y tratados, al mismo tiempo, por 0,5 ml de una solución o suspensión acuosa del producto a examinar. La actividad revelada está dada por la concentración mínima de sustancia que inhibe totalmente el desarrollo del *Trichomonas vaginalis* tras un tiempo de contacto de 48 horas, en la estufa a 37°.
- 5.
- 10.
- 15.

b) Acción letal sobre un cultivo de dos días.

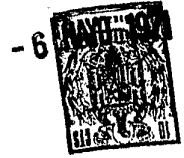
- En este ensayo, se busca la menor cantidad del producto a examinar que mata todos los flagelos de un cultivo de dos días, tras un tiempo de contacto de 48 horas en la estufa a 37°.
- 20.

- En los dos casos, al final de la experiencia, se verifica, en los tubos de cultivo, la presencia o la ausencia de *Trichomonas*, eventualmente su aspecto y su movilidad; cuando los flagelos están ausentes o inmóviles, se completa el ensayo practicando un subcultivo.
- 25.

3°) Acción amebicida.

- Los ensayos de actividad amebicida "in vitro" contra *Entamoeba dysenteriae* se han efectuado de la misma manera que los ensayos contra *Trichomonas vaginalis* pero el medio utilizado es el de Pavlova-Jones cuya composición está
- 30.

389536



dada a continuación:

- 5. PO_4NH_4 , $2H_2O$ 4,45 g
- PO_4HK_2 1,135 g
- ClNa 20 g
- Extracto de levadura Difco 2,75 g
- Agua destilada 2.750 ml

La acción inhibitoria al comienzo del cultivo se registra después de 72 horas, en la estufa a 37°. Para determinar la acción letal, se utiliza un cultivo de amebas de dos días de edad, la lectura se hace 48 horas después, en la estufa a 37°. Como para el ensayo contra *Trichomonas vaginalis*, se practica un subcultivo si esto es necesario.

Los resultados están consignados en la tabla siguiente.

15.

TABLA II

Nº de código	T. vaginalis		Entamoeba dysenteriae		Siphacia obvelata		
	Inhibición al comienzo	acción letal en 48 h.	Inhibición al comienzo	acción letal en 48 h.	Ratones		muertes
					desparasitados		
					Nbre	%	
R4906	0,6 (ligera acción a 0,3)		2,5 (ligera acción a 1,25)		27/28	96,4	2/30
R4857	10	0	50 a 100	0	24/28	85,7	2/30
R4942	2,5	0	50 a 100	0	6/9	66,6	1/10

20.

25.

Ensayos complementarios con el R 4906 sobre *Siphacia*

30.

obvelata han conducido a los resultados siguientes:

389536

- 6 MAYO 1971



200 mg/Kg en una sola dosis: sobre 20 animales: 100 %
desparasitados.

100 mg/Kg en una sola dosis: sobre 20 animales: 90 %
desparasitados.

5. Ensayos complementarios con el R 4906 sobre diversas cepas de *Trichomonas* a 37° durante 48 horas han dado los resultados siguientes para la actividad parasiticida.

	Cepa	R 4906
	Beligon	1
10.	Fournier	0,25
	Théodas	1

Las actividades biológicas de los compuestos de los ejemplos 4 a 10, determinada como se ha indicado anteriormente, son las siguientes:

15. - Acciones contra *Trichomonas vaginalis*:

	R 5214	:	10 μ g/ml
	R 5215	:	10 μ g/ml
	R 5216	:	10 μ g/ml
	R 5217	:	10 μ g/ml
20.	R 5218	:	10 μ g/ml
	R 5233	:	10 μ g/ml
	R 5238	:	1,25 μ g/ml

- Acciones contra *Entamoeba dysenteriae*:

	R 5214	:	de 1 à 10 μ g/ml
25.	R 5215	:	de 10 à 100 μ g/ml
	R 5216	:	100 μ g/ml
	R 5217	:	100 μ g/ml
	R 5218	:	100 μ g/ml
	R 5233	:	de 10 à 100 μ g/ml
30.	R 5238	:	10 μ g/ml

389536



- Acciones contra Syphacia obvolata:

R 5214 : 100 % de desparasitado de los ratones

R 5215 : 100 %

R 5216 : 100 %

R 5217 : 100 %

R 5218 : 100 %

R 5233 : 100 %

R 5238 : 80 %

5.

10.

El compuesto R 4906 puede utilizarse en terapéutica para el tratamiento de uretritis y vaginitis con tricomonas y de amebiasis intestinal o hepática. Pueden también emplearse para la lucha contra los colibacilos patógenos y en el tratamiento de las infecciones con dermatofitos de la piel, uñas y del cuero cabelludo así como contra la tuberculosis. Finalmente el compuesto R 4906 puede utilizarse contra los oxiuros. Pueden presentarse, por ejemplo, en comprimidos que contengan de 5 a 800 mg o en óvulos o incluso en pomada.

15.

20.

Los compuestos R 4857 y R 4906 pueden utilizarse en el tratamiento de afecciones con Trichomonas; pueden presentarse, en particular, en comprimidos ú óvulos.

25.

Los compuestos de los ejemplos 4 a 10 pueden, también, utilizarse en terapéutica humana y en terapéutica veterinaria, principalmente para la lucha contra los oxiuros.

30.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace

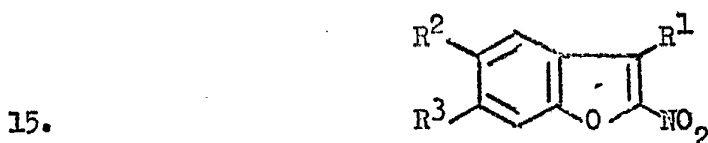
389536



5. constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente francesa de medicamento, con fecha 24 de Marzo de 1.970, bajo el número 70 10537 y adición, con fecha 28 de Agosto de 1.970, bajo el número 70 31526; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL BENZOFURANO; caracterizándose por lo siguiente:

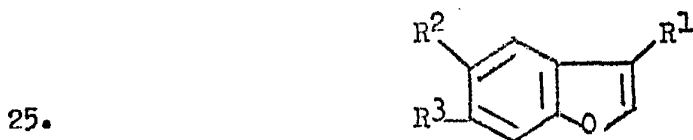
10.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados del benzofurano, de fórmula general:



en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y cada uno de los símbolos R² y R³, individualmente, representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo, con la exclusión del significado R¹ = R² = R³ = H, cada uno de los radicales alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, caracterizado porque se someten los compuestos de fórmula

20.



a una nitración por medio de ácido nítrico concentrado en ácido acético.

30.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados del benzofurano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

389536

-6



Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina por una sola cara.

- 6 MAYO 1971

Madrid;

AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE.

GOMEZ ACEO Y MODEY
c.c. Firmado: F. Hernández Ruiz