



PATENTE DE INVENCION

8985/16

Int. Cl.:	e07D // A61K
-----------	--------------

418731

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE NITRO-2

BENZOFURANO.-

Solicitante: AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE, entidad francesa, residente en 13 rue Madeleine Michelis, Neuilly/Seine, Hauts de Seine, Francia.-

La presente invención se refiere a la producción de nitro-2 benzofuranos.

En la solicitud de patente española de 24 de marzo de 1.971 núm. 389.536, la solicitante ha descrito



particularmente el nitro-2 trimetil-3,5 benzofurano y ha mostrado que presentaba, entre otras, propiedades oxiuricidas y amebicidas que lo hacían muy interesante en parasitología.

5. Hasta ahora, desgraciadamente, no se disponía de un procedimiento práctico que pudiera prepararlo con un buen rendimiento: así, su síntesis a partir del xilenol-1,3,4 exigía ocho fases y terminaba, en definitiva, con un rendimiento global inferior al 2,5%.

10. Uno de los objetivos de la presente invención ha sido el de buscar un nuevo acceso más rápido y más eficaz al nitro-2-trimetil-3,5,6-benzofurano.

15. Otro objetivo ha sido el de suministrar un procedimiento general que permita obtener otros derivados del nitro-2 benzofurano, en particular derivados nuevos demasiado frágiles para poder ser preparados por nitración directa de los nitro-benzofuranos correspondientes, cuya posición 2 estaría libre.

20. La invención se refiere más particularmente a un procedimiento de producción de nitro-2 benzofuranos desprovistos de sustituyentes halogenados pero que llevan, en la posición 3, un alquilo o un fenilo, más concretamente los nitro-2 dimetil-5,6 benzofuranos que tienen estos sustituyentes en la posición.

25. El procedimiento se caracteriza por el hecho de que se somete a nitración en ácido acético un acil-2 benzofurano que lleva un alquilo o un fenilo en la posición 3.

30. Más especialmente la materia prima puede ser un alcanoi-2 alquil-3 benzofurano, teniendo el alcanoi de 2 a 6 átomos de carbono y el alquilo de 1 a 6, en particular el acetil-2 metilo, etilo, isopropilo o n-hexil-3 dimetil-5,6



5. benzofurano, o un benzoil-2 alquil-3 benzofurano, teniendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, en particular el benzoil-2 trimetil-3,5,6 benzofurano o, finalmente, un alcanoil-2 fenil-3 benzofurano, teniendo el alcanoil de 2 a 6 átomos de carbono, particularmente el acetil-2 fenil-3 dimetil-5,6 benzofurano.

10. La nitración se realiza, preferentemente, a la temperatura del laboratorio o ligeramente por encima de ella, en particular entre 20 y 30°, y hasta con utilizar la cantidad mínima de ácido acético que sirve para disolver la cetona de partida, es decir, el acil-3 benzofurano, aunque se puede emplear más.

15. El ácido nítrico es ácido concentrado, preferentemente el ácido comercial que tiene una densidad de 1,52, y se utiliza ventajosamente y, en general, según el volumen de cm^3 de ácido nítrico correspondiente al peso en g de la cetona que hay que transformar. La cetona de partida, si no ha sido ya descrita en la literatura, puede prepararse aplicando un método conocido de síntesis; si, por ejemplo, el
20. grupo que ocupa la posición 2 debe ser un acetilo o un benzoilo, se puede hacer reaccionar a reflujo la orto-hidroxicetona (1 mol) apropiada, con cloroacetona o bromuro de fenacilo (1,1 mol) en presencia de carbonato potásico seco y, al cabo de una hora de reflujo con agitación, se vierte en
25. hielo, se extrae el benceno, se lava la solución bencénica con agua, se elimina el benceno y se recristaliza el acil-2 benzofurano obtenido.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

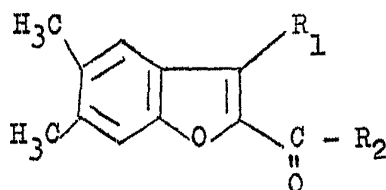
EJEMPLO 1:

30. a) A una solución al 10% de hidroxil-2 dimetil-4,5

418731



5. acetofenona (16,4 g; 0,1 mol) en dimetilformamida y monocloracetona (10,175 g; 0,11 moles) se añade carbonato potásico seco (19,8 g; 0,2 mol); se calienta durante una hora a reflujo, agitando, se vierte sobre hielo, se extrae el benceno y se destila el residuo a presión reducida.
- Recristalizado en éter de petróleo, el trimetil-3,5,6 acetil-2 benzofurano da microcristales que funden a 68°; el compuesto funde a 166° bajo 9 mm de mercurio.
- El rendimiento es del 65%.
10. Los resultados de los análisis centésimales del C y H son para este compuesto como para todos los compuestos de la presente solicitud, de un $\pm 0,2\%$ de los valores teóricos. Las estructuras de este compuesto y las de todos los demás han sido sistemáticamente verificadas por sus espectros IR y RMN.
15. b) A una solución de trimetil-3,5,6 acetil-2 benzofurano (10 g) en ácido acético (30 ml), se añade ácido nítrico con una densidad de 1,52 (10 ml) a una temperatura comprendida entre 20 y 30°. A continuación se deja todo a la misma temperatura durante una hora y después, si conviene, se enjuaga para retirar el sólido en suspensión o se vierte en agua. Se recupera el producto así preparado en una cantidad suficiente de etanol y, después de la recristalización, se enjuaga y se recristaliza en etanol.
20. Se obtiene el nitro-2 trimetil-3,5,6 benzofurano en agujas amarillas que funden a 172°. El rendimiento es del 31%.
- EJEMPLOS 2 A 6:
30. Actuando como en el ejemplo la, se obtienen las cetonas que responden a la fórmula



5.

en la cual los símbolos R_1 y R_2 tienen la significación siguiente:

10.

EJEMPLO	R_1	R_2
2a	C_2H_5	CH_3
3a	C_6H_{13-n}	CH_3
4a	$i-C_3H_7$	CH_3
5a	C_6H_5	CH_3
6a	CH_3	C_6H_5

15.

En el caso del ejemplo 6a, el reactivo halogenado utilizado al comienzo es el bromuro de fenacilo.

20.

Sus principales constantes físicas, así como el rendimiento de la preparación están en la tabla siguiente:

25.

EJEMPLO	Eb (mm)	F ou n_D (t)	Rendimiento
2a	176° (17 mm)	56°	67 %
3a	214-216° (19 mm)	1,5520 (23°)	80 %
4a	178-180° (18 mm)	96°	60 %
5a	234-236° (16 mm)	114°	62 %
6a	260-262° (18 mm)	59°	62 %

30.

b) A partir de estas cetonas y actuando en este



caso como en el ejemplo 1b, se obtienen los derivados de nitrofurano cuyos puntos de fusión aparecen en la tabla siguiente, en la que se indican igualmente los rendimientos.

5.

10.

EJEMPLO	Cetona tratada (ejemplo de preparación)	F	Rendimiento
2b	2a	118°	16 %
3b	3a	70°	8 %
4b	4a	121°	27 %
5b	5a	146°	20 %
6b	6a	172°	12,5 %

15.

20.

25.

La solicitante ha encontrado que, igual que el nitro-2 trimetil-3,5,6 benzofurano, cuya preparación por el nuevo procedimiento se ilustra en el ejemplo 1 anterior y cuyas propiedades se han descrito en la patente francesa nº 70.10537 del 24 de marzo de 1.970, los nuevos compuestos que se determinan a continuación, concretamente el nitro-2 isopropil-3 dimetil-5,6 benzofurano (número de código R 5883), el nitro-2 n-hexil-3 dimetil-5,6 benzofurano (R 5895) y el nitro-2 fenil-3 dimetil-5,6 benzofurano (R 5899), ofrecían propiedades oxiuricidas y amebicidas y, en consideración de las mismas, podían utilizarse como desinfectantes y, en terapéutica, como parasiticidas.

En parasitología se han investigado tres tipos de acciones:

1º) Acción oxiuricida.

30.

La evaluación de las propiedades antihelmínticas se han realizado "in vivo" en el ratón infestado experimen-



talmente con Syphacia obvelata (nemátodo oxiuridado).

5. Se infestaron ratones de cinco a seis semanas por contacto con ratones muy infestados con Syphacia obvelata. Para ello, se reúne en una jaula de cristal unos veinte ratones nuevos y cuatro o cinco ratones parasitados. Se deja a los animales en contacto durante cinco días.

10. Del día octavo al undécimo después del comienzo de la infestación, es decir, durante cuatro días, los ratones reciben por vía bucal, una sola vez al día, el producto que hay que probar, en suspensión o en solución en un volumen de agua que no suba de 0,25 ml.

15. Se realiza la autopsia el día trece, es decir, 48 horas después de suspender el tratamiento. Se busca entonces en el intestino grueso, los oxiuros vivos, no teniendo en cuenta las jóvenes larvas cuya longitud sea como máximo igual a 0,5 mm y cuya posible presencia daría lugar a una reinfestación posterior al comienzo del tratamiento.

20. Se actúa en lotes de al menos 10 animales; se determina para cada sustancia el porcentaje de ratones totalmente librados de sus parásitos; la dosis suministrada es de 200 mg/kg uniformemente por peso corporal y por día.

Para cada serie de pruebas, se conservan de 10 a 20 ratones testigos que no reciben ningún tratamiento.

2ª) Acción tricomonacida.

25. La determinación de la actividad tricomonacida "in vitro" sobre Trichomonas vaginalis se efectúa siguiendo dos modalidades:

a) Inhibición al comienzo de los cultivos.

30. El medio de cultivo (llamado de Magara) está constituido por un caldo de carne y de hígado de vaca de ori-



gen comercial (caldo VF o medio de Weinberg y Goy preparado por el Instituto Pasteur) para anaerobios, glucosado al 0,5% y al que se le añade de un 5% a un 10% de suero estéril de caballo. 9 ml de este medio se siembran con 0,5 ml de

5. Trichomas vaginalis que corresponden a 400.000 flagelados y se tratan al mismo tiempo con 0,5 ml de una solución o suspensión acuosa del producto que hay que examinar. La actividad observada viene dada por la concentración mínima de sustancia que inhibe totalmente el desarrollo de Trichomonas vaginalis

10. después de un tiempo de contacto de 48 horas, en una estufa a 37°.

b) Acción letal en un cultivo de dos días.

En esta prueba, se busca la más pequeña cantidad de producto a examinar que mata todos los flagelados de un cultivo de dos días, después de un tiempo de contacto de 48 horas en estufa a 37°.

15.

En los dos casos, al terminar el experimento, se verifica en los tubos de cultivo, la presencia o la ausencia de Trichomonas, e igualmente su aspecto y su movilidad; cuando faltan los flagelados o están inmóviles, se completa la prueba, practicando un subcultivo.

20.

3°) Acción amebicida.

Las pruebas de actividad amebicida "in vitro" contra Entamoeba dysenteriae se efectuaron de la misma manera que las pruebas contra Trichomonas vaginalis pero el medio utilizado es el de Pavlova-Jones cuya composición se da a continuación:

25.

30.	PO ₄ NH ₄ , 2 H ₂ O	4,45 g
	PO ₄ HK ₂	1,135 g
	ClNa	20 g



Extracto de levadura Difco 2,75 g

Agua destilada 2,750 ml

5. La acción inhibidora al comienzo del cultivo se registra a las 72 horas, en estufa a 37°. Para determinar la acción letal, se utiliza un cultivo de amebas de dos días de edad haciendo las lecturas a las 48 horas, en estufa a 37°. Como en la prueba contra la Trichomonas vaginalis, se practica un subcultivo si es necesario.

Los resultados se consignan en la tabla siguiente.

10. T A B L A

Nº de código	T, vaginalis Entamoeba dysenterie		<u>Syphacia obvelate</u>
	Inhibición al comienzo		Ratones desparasitados (%)
R 5883	10	1 máximo	15 %
R 5895	de 5 a 10	10	35 %
R 5899	1 máximo	1 máximo	90 %

20. Estos compuestos, en particular el tercero, pueden utilizarse en terapéutica para el tratamiento de la uretritis y vaginitis por trichomonas y de las amebiasis intestinal o hepática.

25. Además el tercero puede emplearse contra los oxiuros. Además pueden presentarse, por ejemplo, en comprimidos que contienen de 5 a 800 mg o en óvulos e incluso en pomadas.

N O T A

30. 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 constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Francia, con fecha 13 de Septiembre de 1.972, bajo el número
5. 72 32369; 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 PREPARAR DERIVADOS DE NITRO-2 BENZOFURANO; caracterizándose por lo siguiente:
10. 1.- Procedimiento para preparar derivados de nitro-2 benzofurano, que pueden llevar en posición 4, 5, 6 y 7 unos sustituyentes distintos a los átomos de halógeno y llevando en la posición 3 un radical alquilo o fenilo; caracterizado porque se somete a nitración, en ácido acético, un acil-2 benzofurano que lleva los mismos sustituyentes en las posiciones 3 a 7.
15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la materia de partida es un acil-2 dimetil-5,6 benzofurano.
20. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la materia de partida es un alcanoil-2 alquil-3 benzofurano, teniendo el alcanoil de 2 a 6 átomos de carbono y el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
25. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la materia de partida es un benzoil-2 alquil-3 benzofurano, teniendo el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
30. 5.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque la materia de partida es un alcanoil-2 fenil-3

M/E



benzofurano, teniendo el alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono.

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la materia de partida es el trimetil-3,5,6 acetil-2 benzofurano.

7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la nitración se realiza a la temperatura del laboratorio o a una temperatura ligeramente superior.

10. 8.- Procedimiento para preparar derivados de nitro-2 benzofurano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 20 DIC. 1973

AGENCE NATIONALE DE VALORISATION DE LA RECHERCHE.-

... GOMEZ ...
p. p. Firmado: L. Gaeta Fernández