

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	10 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		451.542	
		15-9-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
616.277	24 de septiembre de 1975	EE.UU. de A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/AG1K	

64 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para la preparaci3n de compuestos de 2-nitro-3-fenilbenzofurano sustituidos"

71 SOLICITANTE (S)
RIKER, LABORATORIES, INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Saint Paul, Minnesota, EE.UU. de A.

72 INVENTOR (ES)
Robert A. Scherrer

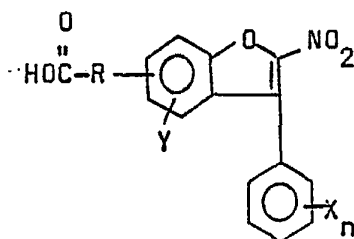
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Jos3 Miguel Gomez-Acebo

La presente invención se relaciona con un procedimiento de preparación de compuestos de 2-nitro-3-fenilbenzofurano, sustituidos en las posiciones 4, 5, 6 ó 7 del anillo benzo por un grupo ácido alcanoico; y sus ésteres, amidas, haluros de ácido o sales farmacéuticamente aceptables.

Los ácidos 3-fenilbenzofuranalcanoicos y -alquenoicos y ciertos derivados de éstos, han sido detallados, por ejemplo, en las Patentes USA nos. 3.682.976 y 3.862.134, como teniendo actividad antiinflamatoria. El compuesto 2-nitro-3-fenilbenzofurano ha sido mencionado, aunque ninguna actividad fisiológica ha sido detallada antes de la presente invención. Ciertos 2-nitrobenzofuranos son conocidos como agentes antibacterianos, por ejemplo, véase la Patente francesa no. 2.081.585 y varias publicaciones de Rene Royer, et al. No se han descrito anteriormente los compuestos acídicos que combinan las características estructurales de los compuestos de la presente invención.

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una clase de compuestos de fórmula:



en la que X es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitró, fenilo, ciano o trifluormetilo, n es 0, 1 ó 2, R es alquilo no de cadena recta o ramificada de 1 a 2 átomos de carbono o alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, Y es metilo, metoxi, halógeno o hidrógeno, o un éster, amida, haluro de ácido o sal farmacéuticamente aceptable de estos. La palabra "inferior", aplicada

en la presente a grupos sustituyentes, se refiere a grupos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

Así, estructuralmente, los compuestos combinan un grupo ácido alcanoico o alquenoico, un anillo benzofurano, un grupo 2-nitro en el anillo benzofurano y un grupo 3-fenilo en el anillo benzofurano. Los ácidos libres son normalmente materiales blancos o amarillentos tierando a marrones, cristalinos, amorfos, cuando se purifican. Son sustancialmente insolubles en agua o hidrocarburos alifáticos y son más solubles en alcoholes inferiores, disolventes halogenados, benceno, dimetilformamida y similares. Los ésteres y amidas son generalmente algo más solubles en disolventes orgánicos. Las sales de metal alcalino tienen solubilidad apreciable en agua y alcoholes inferiores.

Todos los compuestos de la invención son activos contra bacteria y algunos también son activos contra otros microorganismos, incluyendo hongos, protozoos, in vitro y localmente. Así, pueden utilizarse para desinfectar y esterilizar, por ejemplo, equipo médico y dental, como componentes de soluciones desinfectantes. Los compuestos son particularmente útiles como agentes antibacteriales. En general, los compuestos también son activos in vivo en animales. Los ácidos libres actualmente se prefieren para muchos fines debido a su generalmente más alto nivel antimicrobial in vitro. Para aplicaciones en donde la hidrosolubilidad es importante, normalmente se utilizan las sales.

Los compuestos de la invención en las que R es metileno (-CH₂-) forman una subclase actualmente preferida, debido a su elevada actividad in vivo. Otras subclases actualmente preferidas (debido a su elevado grado de actividad antimicrobial) son los compuestos en los que X es fluor y/o cloro y los compuestos en los que la cuarta (4) posición de la mitad benzofurano está

sustituida por hidrógeno. Los compuestos preferidos son antimicrobiales in vitro e in vivo, son activos cuando se administran oralmente y proporcionan niveles sanguíneos detectables y activos antimicrobially en mamíferos. Algunos de estos son activos en concentraciones de menos de 1,0 $\mu\text{g/ml}$ contra Staphylococcus aureus. Los compuestos especialmente preferidos (que tienen amplio espectro de actividad antibacterial y buenas relaciones terapéuticas $\text{LD}_{50}/\text{ED}_{50}$) son:

- ácido 2-nitro-3-fenil-7-benzofuranacético,
- ácido 2-nitro-3-fenil-6-benzofuranacético,
- ácido 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacético,
- ácido 3-(4'-clorofenil)-2-nitro-5-benzofuranacético,
- ácido 3-(4'-fluorofenil)-2-nitro-7-benzofuranacético,
- ácido 3-(4'-clorofenil)-2-nitro-7-benzofuranacético,
- ácido 2-nitro-3-fenil-7-benzofuranacrílico,
- ácido 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranpropiónico; y
- ácido 2-nitro-3-fenil-7-benzofuranpropiónico.

Las sales de metal alcalino, alcalinotérreo, aluminio, hierro y otros metales y aminos son frecuentemente los equivalentes de los correspondientes compuestos en forma ácida, y ofrecen ventajas en solubilidad, absorción, persistencia, formulación y similares. Las sales son interesantes para usos locales (por ejemplo oftálmicos y dermatológicos). Se prefieren las sales de metal alcalino (por ejemplo Na y K). Los ésteres y las amidas también son útiles para modificar solubilidad, persistencia, absorción y otras propiedades.

Entre las otras subclases importantes de los compuestos de la invención, que se representan por ejemplos específicos mas adelante, se encuentran aquellos en los que R es metileno, etileno, metilmetileno, o dimetilmetileno; en los que X es metilo

o metoxi; en los que X es fluor, cloro o bromo; en los que n es 1; y en los que n es 2, y uno o ambas mitades X son halógeno, metilo o metoxi; y ésteres de alquilo inferior, ésteres de hidroxialquilo y ésteres de N,N-dialquilaminoalquilo (particularmente etilo, hidroxietilo y ésteres de N,N-dimetilaminoetilo, glicerilo y metoximetilo).

En los compuestos obtenidos según la presente invención, en los que R es ramificado, se obtienen compuestos ópticamente activos que se encuentran dentro del alcance de la invención.

Los ácidos libres de la invención se preparan por métodos que utilizan componentes de partida conocidos, incluyendo:

A. nitración directa del ácido 3-fenilbenzofuranalcanoico y -alquenoico,

B. preparación de un ácido 2-halo-3-fenilbenzofuranalcanoico o -alquenoico intermedio por 1) halogenación específica de la posición 2 de un ácido 3-fenilbenzofuranalcanoico o alquenoico, o bien 2) hidrólisis de un cianuro de 2-halo-3-fenilbenzofuranalcano, seguido por el desplazamiento selectivo del átomo 2-halógeno del intermedio por un grupo nitro,

C. hidrólisis ácida del correspondiente cianuro de 2-nitro-3-fenilbenzofuranalcano o -alqueno, o del correspondiente éster 2-nitro-3-fenilbenzofuranalcanoico o -alquenoico, y

D. reducción de un ciano-3-fenilbenzofurano al 3-fenilbenzofuranaldehído seguido por halogenación y nitración o nitración directa del último para formar el 2-nitro-3-fenilbenzofuranaldehído, hacer reaccionar dicho producto con anhídrido acético para formar el ácido 2-nitro-

-3-fenilbenzofuranacrílico y, si se desea, reducir el doble enlace en la cadena lateral por medio de hidrogenación química para formar el ácido 2-nitro-3-fenilbenzofuranpropiónico.

5 El procedimiento de nitración directa (proceso A) puede efectuarse con ácido nítrico fumante en ácido acético o anhídrido acético o con tetróxido de dinitrógeno en un disolvente inerte tal como diclorometano. Para evitar la nitración aromática generalmente se utilizan temperaturas moderadas de 0 a 30^o.

10 La etapa de halogenación del procedimiento B.1) puede ser bromación o yodación. La bromación se puede efectuar utilizando agua de bromo, N-bromosuccinimida o preferentemente bromo en un disolvente apropiado tal como diclorometano o ácido acético. La bromación se efectua bajo condiciones moderadas, por ejemplo 0
15 a 30^oC para evitar bromación aromática. El compuesto bromo puede aislarse o utilizarse sin ser aislado. El aislamiento se puede efectuar por extracción, precipitación por adición de un disolvente tal como agua, evaporación de los componentes volátiles de reacción, etc. La yodación se efectua, por ejemplo, con yodo molecular en presencia de óxido de mercurio amarillo en un disolven
20 te inerte tal como benceno. Generalmente estas reacciones se lle^{van} a cabo entre aproximadamente 25 y 125^oC, por ejemplo a la temperatura de reflujo del disolvente.

25 La hidrólisis de cianuros de 2-halo-3-fenilbenzofuranalcanos del procedimiento B.2) se efectua bajo condiciones acidas o básicas fuertes, por ejemplo en ácido sulfúrico acuoso a 60 - 175^oC o en alcali alcohólico acuoso a su temperatura de reflujo.

30 En la última etapa del procedimiento B, el sustituyente 2-halo puede desplazarse por medio de seleccionar agentes de nitración, tal como soluciones fuertes de ácido nítrico, por ejem-

5 plo ácido nítrico acuoso al 70%, tetróxido de dinitrógeno en,
por ejemplo, ácido acético o solución de diclorometano o una mez
cla de nitrito de sodio y un ácido fuerte. Cuando se utiliza áci
do nítrico al 70% como reactivo de nitración para derivados 2-ha
10 lo, preferentemente se añaden unos dos ó tres moles de nitrito
de sódio y de ácido nítrico por cada mol de benzofurano. Se uti
lizan aproximadamente entre 4 y 20 mililitros de ácido acético
por cada gramo derivado de 2-halobenzofurano, dpendiendo de su
solubilidad. Se desea mantener la solución del derivado 2-halo
15 benzofurano, y se ajustan la cantidad de ácido acético y la tem
peratura de reacción para conseguir este resultado rapidamente.
La temperatura de reacción es aproximadamente de 25 a 100°C, y
preferentemente de aproximadamente 60 a 80°C cuando el halógeno
es bromo.

15 Se ha encontrado que una mezcla de nitrito de sodio, ácido
sulfúrico y ácido acético también nitrará los derivados 2-haloben
zofurano con éxito en la posición 2. Se disuelve el derivado 2-
-halobenzofurano en ácido acético para mantener la solución (has
ta 20 ml por cada gramo requerido) y se añade ácido sulfúrico con
20 centrado, entre dos y diez milímetros por cada gramo de benzofu
rano. Entonces se añade nitrito de sodio a la solución. Se utili
zan entre dos y cinco moles de nitrito por mol de derivado benzo
furano. La temperatura de reacción es aproximadamente de 20 a
100°C, y preferentemente de aproximadamente 55°C. En esta reac
25 ción se puede reemplazar el nitrito de sodio por otros nitritos
metálicos tal como nitrito de potasio.

30 Según el procedimiento B, un método de nitración preferen
te comprende una combinación de tetróxido de nitrógeno en un di
solvente inerte en presencia de un alqueno, siendo el ácido acé
tico y el diclorometano los disolventes preferidos. Por ejemplo

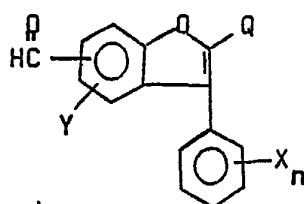
se utilizan generalmente por lo menos un mol de tetróxido de ní-
trógeno por mol de benzofurano. La cantidad exacta depende de la
velocidad de reacción deseada, el grado de volatilización y otras
pérdidas físicas y la cantidad de adición competitiva a la olefi-
na añadida. Preferentemente se utiliza un alqueno con un interme-
5 dio 2-bromobenzofurano para separar los elementos de BrNO_2 y mi-
nimizar la bromación como reacción secundaria. El ciclohexeno es
satisfactorio para este uso. Preferentemente se utilizan cantida-
des equimolares de alqueno y tetróxido de nitrógeno. Se elige la
10 olefina para que sea menos reactiva al N_2O_4 que el benzofurano
pero más reactiva al BrNO_2 que el benzofurano. Una olefina acídi-
ca, por ejemplo ácido 3-ciclohexenocarboxílico, es ventajosa cuan-
do el producto nitrado es neutro. La temperatura de estas reac-
ciones es generalmente de aproximadamente 0 a 80°C, preferentemen-
15 te entre 20 y 45°C para intercambio de bromo y de aproximadamen-
te 0 a 25°C para intercambio de yodo en nitración directa. Cuan-
do se utilizan 2-yodobenzofuranos, no se requiere la olefina (de-
bido a que el yodo generalmente no es reactivo con el benzofura-
no bajo las condiciones de reacción) y por consiguiente solo se
20 necesita medio mol de N_2O_4 , teóricamente.

Los ésteres de ácido 2-nitro-3-fenilbenzofuranalcanóicos y
alquenoicos, para su utilización en el procedimiento C, se prepa-
ran por nitración de los correspondientes ésteres 2-halo-3-fenil-
benzofuranalcanóicos y alquenoicos. Estos ésteres, preferentemen-
25 te ésteres de alquilo inferior, se hidrolizan fácilmente por hi-
drólisis ácida convencional.

Las nuevas 2-nitro-3-fenilbenzofuranalcanocianuros, para
su utilización en el procedimiento C, se preparan a) a partir de
nuevos bromometil-2-nitro-3-fenilbenzofuranos por desplazamiento
30 de bromo con cianuro en disolventes inertes tal como cetonas, al

coholes y N,N-dimetilformamida, generalmente a la temperatura de reflujo del disolvente o a aproximadamente 100°C, ó b) por desplazamiento de halógeno de cianuros de 2-bromo-3-fenilbenzofuranalcanos utilizando técnicas y condiciones descritas mas arriba. Se efectua la hidrolisis de cianuros de 2-nitro-3-fenilbenzofuranalcanos bajo condiciones fuertemente ácidas o básicas, por ejemplo en ácido sulfúrico acuoso a 60 - 175°C, o en álcalis alcoholicos acuosos a su temperatura de reflujo.

Los aldehidos que son productos intermedios en el procedimiento D son nuevos compuestos de fórmula:



en la que X es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, fenilo, ciano o trifluormetilo, n es cero, uno ó dos e Y es metilo, metoxi, halógeno o hidrógeno, bromo, yodo o nitro, son nuevos y forman una parte adicional de la presente invención. Estos productos intermedios nuevos se preparan, por ejemplo, a partir de ciano-3-fenilbenzofuranos que son conocidos y que se preparan por métodos conocidos. La preparación se efectua por reacción con ácido fórmico acuoso en presencia del catalizador níquel Raney a temperaturas moderadas, es decir, 50 - 125°C.

Los nuevos 3-fenilbenzofurancarboxaldehidos pueden 2-halogenarse utilizando los métodos de esta invención, opcionalmente seguidos por desplazamiento con un grupo nitro utilizando los métodos de esta invención. Los nuevos aldehidos de esta invención son igualmente convertidos facilmente de modo directo a áci

dos alcanóicos y alquenoicos. La condensación de 2-nitro-3-fenilbenzofuranaldehydos con anhídrido acético en presencia de acetato sódico proporciona una ruta a ácidos 2-nitro-3-fenilbenzofuranacrílicos, pudiéndose reducir estos ácidos a los correspondientes ácidos propiónicos si se desea, utilizando hidrogenación química.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se preparan fácilmente por reacción de los correspondientes ácidos libres con la base apropiada y opcionalmente en un disolvente apropiado y evaporación hasta sequedad. La base utilizada para preparar las sales puede ser orgánica, por ejemplo metóxido sódico o una amina, o inorgánica. Además, otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles para la síntesis del compuesto ácido u otras sales aceptables u otros productos intermedios útiles tal como ésteres. Los haluros de acilo de la invención se preparan por reacción del ácido libre con cloruro de tionilo, generalmente en un disolvente no reactivo tal como diclorometano o benceno. Los ésteres de la invención se preparan según se describe anteriormente en conexión con su uso en el procedimiento C. Las amidas se preparan generalmente por reacción del haluro de acilo con la amina deseada. Los ácidos libres también pueden prepararse a partir de los correspondientes ésteres, amidas y haluros de acilo por métodos conocidos a los expertos en la materia.

La actividad antimicrobial de los compuestos se evalúa utilizando una variación del método original de difusión en platos de agar, de Vincent y Vincent (véase Vincent, J.G., y Vincent, Helen W., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 55:162-164, y Davis, B.D., y Mingioli, E.S., J. Bac. 66:129-136, 1953). Utilizando esta prueba, se ha encontrado que los compuestos de la invención tie

nen un espectro amplio de actividad contra microorganismos tanto gram-positivos como gram-negativos. El procedimiento proporciona información sobre la cantidad de un compuesto que se requiere para proporcionar inhibición completa, inhibición parcial o ninguna inhibición del crecimiento microbial en platos de agar. El crecimiento microbial sobre dichos platos se aprecia visualmente y se apuntan las concentraciones inhibitorias mínimas.

Los microorganismos utilizados son: Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Streptococcus sp. (aislados de caries dentales en ratas hamsters en el National Institute of Dental Health, y crecidos en agar PFY o APT), Aspergillus niger, Candida albicans, Mima polymorpha, Herellea vaginicola, Klebsiella pneumoniae y Streptococcus faecalis.

Estos son representantes seleccionados de varias clases de bacterias y hongos y la actividad de espectro amplio puede predecirse como resultado de la actividad contra éstos. Todos los compuestos obtenidos según la invención poseen actividad antimicrobial contra uno o más de los microorganismos anteriormente mencionados. Los compuestos mantienen elevada actividad contra los microorganismos tanto en presencia como en ausencia de suero de caballo al 10%.

Se determina la actividad antimicrobial in vivo contra infecciones producidas por Streptococcus pyogenes C-203, y Staphylococcus aureus (Smith) u otras especies bacteriales. Se determina la especie utilizada por el espectro antimicrobial in vitro del compuesto.

Se infectan intraperitonealmente grupos de 5 ó 10 ratones, de 18 a 22 g, con cultivo de prueba. El tratamiento consiste en tres inyecciones orales 1, 6 y 24 horas después de la infección.

Se observan todos los ratones durante periodos prolongados, por ejemplo durante dos semanas y se anotan las muertes a intervalos diarios. Grupos testigo comprenden un grupo infectando, sin tratar, y otros grupos infectados que reciben dosis variadas de la muestra de referencia.

La toxicidad oral aguda de los compuestos de la invención generalmente es moderada a baja en comparación con la dosis oral efectiva, y tienen una relación terapéutica de buena a excelente.

Los compuestos de la invención pueden formularse incorporando éstos en materiales de carga farmacéuticamente convencionales, bien orgánicos o bien inorgánicos, que son aceptables para aplicaciones orales o intraperitoneales. Para usos in vitro o tópicos, se emplean convenientemente suspensiones o soluciones acuosas simples. Para este fin, son apropiadas las concentraciones del orden de 100 partes por millón hasta aproximadamente 5 partes por mil, y se utiliza la formulación por inmersión del objeto a tratar en la solución, o por aplicación local en un área infectada. La cantidad de compuesto a utilizar, por ejemplo para tratamiento oral de una infección microbial, será una cantidad efectiva inferior a una cantidad tóxica. La cantidad a suministrar a un sujeto y el modo de administración para controlar una infección dependerá de la especie del organismo, el sexo, peso, condición física del paciente, el tipo de infección y muchos otros factores, pero este juicio se entiende comprendido dentro del arte de la materia. Normalmente la cantidad será menos de 100 mg/kg por dosis. Convenientemente el tratamiento oral se suministra en forma de la preparación farmacéutica normal, tal como cápsulas, tabletas, emulsiones, soluciones, supositorios y similares. Excipientes, cargas, recubrimientos, etc., se emplean

con tabletas o cápsulas, según se conoce en la técnica.

5 Con frecuencia es ventajoso combinar los compuestos de esta invención con otros compuestos antimicrobiales tal como coccidiostatos, antihelmínticos, antifúngales, antibióticos, esteroides, o agentes antibacteriales, o combinar mas de un compuesto de los descritos en la presente en una sola composición.

10 Algunos de los compuestos también son antiparasíticos activos según se demuestra por la actividad en pruebas de laboratorio contra el protozoo Trichomonas sp. A la vista de la relevante actividad antimicrobial de los compuestos, también se espera que estos sean efectivos promotores del crecimiento en varias especies de animal y aves.

15 Se detallan los siguientes ejemplos con el fin de ilustrar adicionalmente los procedimientos de la presente invención, pero no se entienden, de ningún modo, como limitativos del alcance de la misma. Por consiguiente, mientras que la mayoría de los ejemplos se relacionan con los compuestos de ácido libre, los otros compuestos de la invención también pueden prepararse. Los puntos de fusión no están corregidos, las temperaturas están en grados centígrados, y la presión se detalla en milímetros de mercurio.

EJEMPLO 1

25 Se enfría una mezcla de 15 ml de ácido acético y 10 ml de ácido nítrico fumante amarillo hasta aproximadamente 10°C y se añaden 4,8 g (0,019 mol) de ácido 3-fenil-6-benzofuranacético. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y a continuación se vierte sobre hielo. Se extrae el precipitado sólido con dietiléter, y después se aísla y se recristaliza dos veces en etanol-agua, después en benceno-hexano, para proporcionar un polvo amarillo, ácido 2-nitro-3-fenil-6-benzofuranacético, p.f. 187-191°C.

30

EJEMPLO 2

A una solución de 14,0 g (0,055 mol) de ácido 3-fenil-7-
-benzofuranacético (detallado en la columna 17, línea 63 de la
Patente USA 3.862.134) en 150 ml de ácido acético, se añaden
5 8,9 g (0,055 mol) de bromo por goteo y con agitación. Después
de que empiece a aparecer un precipitado, se calienta la mezcla
hasta 45°C para mantener la solución del ácido 2-bromo-3-fenil-
-7-benzofuranacético. A la mezcla de reacción se añade una solu-
ción de 7 ml de ácido sulfúrico concentrado en 50 ml de ácido
10 acético, se añaden 13,8 g (0,02 mol de nitrito sódico sólido.
mientras se mantiene la temperatura de reacción a aproximadamen-
te 55°C durante aproximadamente 2 horas y después se vierte en
agua helada. Se extrae el precipitado con dietiléter, se aísla
y se recristaliza dos veces en benceno y después dos veces en
15 etanol. El producto amarillo es ácido 2-nitro-3-fenil-7-benzofu-
ranacético, p.f. 170 - 173°C.

EJEMPLO 3

Una mezcla de 5,4 g (0,02 mol) de ácido 3-(4-fluorfenil)-
7-benzofuranacético en 150 ml de cloroformo (estabilizado con
20 etanol), se trata con 3,2 g (0,02 mol) de bromo, se agita durante
aproximadamente 16 horas, y después se evapora. Se extrae el re-
siduo con éter de petróleo, después se evapora el éter para
proporcionar un sólido blanco, se recristaliza en hexano para
dar 2-bromo-3-(4-fluorfenil)-7-benzofuranacetato de etilo, p.f.
25 63-67°C.

A 3,8 g (0,0101 mol) de 2-bromo-3-(4-fluorfenil)-7-benzo-
furanacetato de etilo, en 30 ml de ácido acético, se añaden 2
ml de ácido nítrico al 70% y después 4 g (0,0202 mol) de nitrito
de sodio sólido, se agita mientras se calienta mas de 1-1/4 horas
30 a aproximadamente 80°C, se enfría, y se vierte en agua. Se extrae

el precipitado con dietiléter, después se aísla como un residuo naranja. Se separa el producto de este residuo por cromatografía sobre alúmina neutra, utilizando una mezcla 1:1 de hexano y benceno, seguido por 2 porciones de benceno. Las fracciones eluadas por benceno se recristalizan en tetracloruro de carbono para proporcionar un sólido blanco, 3-(4-fluorfenil)-2-nitro-7-benzofuranacetato de etilo, p.f. 103-104,5°C.

EJEMPLO 4

Una mezcla de 200 ml de glima, 28,6 g (0,159 mol) de (4-hidroxifenil)acetato de etilo, 37,2 g (0,159 moles) de 4-cloro- α -bromoacetofenona y 28,6 g de carbonato potásico, se calienta a su temperatura de reflujo durante 5 horas, tras lo cual se diluye con agua y éter dietílico. La capa etérea se lava con agua, con solución de hidróxido sódico 0,5N frío y solución saturada de cloruro sódico y se trata con carbón vegetal decolorante, tras lo cual se seca. La solución se evapora para proporcionar un residuo que se recristaliza en metanol para dar 24,4 g de cristales amarillos de producto de condensación, p.f. 87-92°C. Este producto se mezcla con 165 g de ácido polifosfórico y se calienta a 110°C durante 1,5 horas, se vierte en hielo y agua y se extrae con éter dietílico. La capa etérea se lava con agua y solución saturada de cloruro sódico, tras lo cual se seca. La evaporación proporciona 20,7 g de 3-(4-clorofenil)-5-benzofuranacetato de etilo. Este éster se hidroliza en 210 ml de etanol con 21 ml de agua y 20,7 g de hidróxido sódico por calentamiento a reflujo durante 2 horas. La evaporación y purificación proporciona un sólido que se recristaliza 2 veces en etanol acuoso, y luego en benceno, para dar ácido 3-(4-clorofenil)-5-benzofuranacético, un sólido berbe, p.f. 152-165°C.

El compuesto 2-bromo se disuelve con 106 ml de ácido acé-

5 tico, tras lo cual se añade 56 ml de ácido nítrico al 70%. A esta mezcla se añade, en pequeñas porciones, 4,7 g (0,068 moles) de nítrito sódico. La mezcla se calienta a 80°C en un periodo de una hora, tras lo cual se vierte en agua fría. El producto sólido amarillo se recrystaliza en etanol al 95%, ácido 3-(4-clorofenil)-2-nitro-5-benzofuranacético, p.f. 211°C (descomposición).

EJEMPLO 5

10 Una solución de 3,85 g (0,0775 moles) de hidruro sódico en 150 ml de glima y 18 g (0,0775 moles) de 7-cianometil-3-fenilbenzofurano, se calienta a su temperatura de reflujo durante una hora aproximadamente. La solución se enfria con un baño de hielo y se añade 33 g (0,23 moles) de yoduro de metilo y se agita durante 16 horas a unos 21°C. A la mezcla se añaden unos cuantos mililitros de etanol, tras lo cual se evapora hasta sequedad. Se añaden éter dietílico y agua y se mezcla totalmente. La capa etérea se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca y se evapora luego para proporcionar un aceite.

20 Este aceite se disuelve en 200 ml de etanol, se añade en 40 g de hidróxido potásico y la mezcla se calienta a su temperatura de reflujo durante 16 horas aproximadamente. La mezcla se evapora parcialmente y el concentrado se extracta con una mezcla de éter dietílico y hexano. La tracción orgánica se evapora para proporcionar un aceite. El aceite se extracta con hexano. Los extractos se evaporan para proporcionar un residuo que se hidroliza adicionalmente disolviendolo en 100 ml de etilen glicol con 10 g de hidróxido potásico al 85% y calentando la mezcla a 130°C durante 16 horas. El producto se aísla por evaporación para proporcionar un residuo, tras lo cual se extracta el residuo con éter dietílico y hexano y se acidifica la capa

25

30

acuosa para dar un sólido blanco que se disuelve en éter dietílico, se aísla y se recristaliza en una mezcla de benceno-hexano, y a continuación en etanol acuoso, para proporcionar cristales mate de ácido α,α -dimetil-3-fenil-7-benzofuranacético, p.f. 169-171°C.

La bromación de este compuesto utilizando el método del ejemplo 4 proporciona ácido 2-bromo- α,α -dimetil-3-fenil-7-benzofuranacético, p.f. 183-186°C. La ulterior reacción de este producto intermedio, utilizando también el método del ejemplo 4, proporciona ácido α,α -dimetil-2-nitro-3-fenil-7-benzofuranacético, p.f. 256,5-258,5°C.

Los compuesto de los ejemplo 6-8, mostrados en la tabla 1, se preparan también de acuerdo con el método del ejemplo 4. En aquellos casos en donde se ha aislado el compuesto 2-bromo intermedio, se ofrece el punto de fusión.

TABLA I

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Compuesto Bromo Intermedio</u>	<u>Producto Final</u>	<u>Punto de Fusión (°C)</u>
6	ácido 2-bromo-3-(4-cloro fenil)-7-benzofuranacético.	ácido 3-(4-clorofenil)-2-nitro-7-benzofuranacético	233-235
7	ácido 2-bromo- α -metil-3-fenil-7-benzofuranacético, p.f. 153,5-155,5°C	ácido α -metil-2-nitro-3-fenil-7-benzofuranacético	178-180
8	ácido 2-bromo-3-(4-fluoro fenil)-7-benzofuranacético, p.f. 169-170°C	ácido 3-(4-fluorofenil)-2-nitro-7-benzofuranacético	191-194,5

EJEMPLO 9

A una solución agitada de 18,2 g (0,72 moles) de ácido 3-fenil-5-benzofuranacético en 400 ml de diclorometano, se añaden 8,2 g (0,10 moles) de acetato sódico y a continuación se
5 añade gota a gota, 11,5 g (0,072 moles) de bromo en 25 ml de diclorometano. La solución se deja agitar durante una hora y media aproximadamente, se lava la mezcla con agua, a continuación con bisulfito sódico acuoso al 10% y luego de nuevo con agua. La fracción de diclorometano se seca luego sobre sulfato de magnesio,
10 se concentra bajo vacío para proporcionar ácido 2-bromo-3-fenil-5-benzofuranacético, un polvo blanco, p.f. 130-140°C. Este sólido se utiliza sin ulterior purificación. A una solución de 23,8 g (0,72 moles) de ácido 2-bromo-3-fenil-5-benzofuranacético en 250 ml de ácido acético, se añaden 8,9 g (0,108 moles)
15 de ciclohexano y luego, gota a gota, 9,9 g (0,108 moles) de tetroxido de dinitrógeno en 25 ml de ácido acético. Después de agitarse la solución durante un periodo de 3 horas, el precipitado formado se recoge por filtración, se lava con ácido acético frío, con agua y por último con éter de petróleo, se recristaliza
20 2 veces en etanol al 95% y una vez en alcohol isopropílico, para proporcionar un sólido cristalino amarillo, ácido 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacético, p.f. 209-212°C.

EJEMPLO 10

Una solución de 2g de cloruro de 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacético en 75 ml de benceno, se trata con amoníaco gaseoso.
25 Se forma rápidamente un precipitado que se separa por filtración. La recristalización en etanol al 95% proporciona 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacétamida sólida, p.f. 220,5-222,5°C.

EJEMPLO 11

30 Usando el método del ejemplo 9, se bromo ácido 3-fenil-

5-5benzofuranpropiónico para proporcionar un sólido de color ca
nela consistente en ácido 2-bromo-3-fenil-5-benzofuranpropióni-
co, p.f. 70-80°C. en bruto. Este producto se hace reaccionar
utilizando el método del ejemplo 9, para proporcionar cristales
5 amarillos de ácido 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranpropiónico, p.f.
174-178°C.

EJEMPLO 12

Usando el método del ejemplo 10, se bromo ácido 3-fenil-
7-benzofuranpropiónico para proporcionar ácido 2-bromo-3-fenil-
10 7-benzofuranpropiónico, p.f. 182-183,5°C, que se hace reaccio-
nar adicionalmente, como se muestra en el ejemplo 10, para pro-
porcionar un sólido amarillo consistente en ácido 2-nitro-3-
fenil-7-benzofuranpropiónico, p.f. 217,5-219,5°C.

EJEMPLO 13

15 Una mezcla de 6,5 ml de piridina, 10,3 g (0,115 moles) de
cianuro cuproso y 22,8 g (0,1 moles) de 7-cloro-3-fenilbenzofu-
rano, se calienta a 220°C durante 3 horas aproximadamente y lue-
go a 150-190°C durante 16 horas aproximadamente. La solución se
añade a 40 g de hexahidrato de cloruro ferroso en 65 ml de
20 agua y 15 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calienta con
agitación a 90°C durante 1 hora aproximadamente y se filtra en
caliente. El filtrado se enfría y el producto se separa y extrac-
ta en una mezcla hirviendo de benceno-tolueno y los extractos
orgánicos combinados se lavan con 125 ml de ácido clorhídrico
25 6N, agua, hidróxido sódico al 10% y agua, se seca, se trata con
carbón vegetal decolorante y se evapora entonces para proporcio-
nar 7-ciano-3-fenilbenzofurano en bruto que se recristaliza en
una mezcla de benceno y éter de petróleo, p.f. 143-145°C.

Se disuelven 45 g (0,0206 moles) de 7-ciano-3-fenilbenzo-
30 furano en ácido fórmico (580 ml más 25 ml de agua), a 85°C. A

esta temperatura, y bajo una atmósfera de nitrógeno, se añaden 30 g de níquel Raney. La mezcla se agita durante 45 minutos a esta temperatura. En este momento, se añaden 10 g más de níquel Raney y 2 horas más tarde se añaden otros 5 g de aleación de níquel Raney. La mezcla se enfría, se mezcla con azufre para inactivar al catalizador y se extrae con diclorometano. El producto se aísla como un sólido gris consistente en 3-fenil-7-benzofurancarboxaldehído. Su asignación estructural se confirma mediante sus características de espectro infrarrojo.

Una solución agitada de 20 g (0,09 moles) de 3-fenil-7-benzofuranilaldehído en 300 ml de diclorometano, se enfría a 15°C y se añade gota a gota, en 15 minutos, 14,4 g (0,09 moles) de bromo disuelto en 15 ml de diclorometano. Después de agitar durante 5 minutos, la mezcla se lava 2 veces con solución saturada de bicarbonato sódico, se lava con agua y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. La solución de diclorometano se filtra luego para separar el sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad mientras se mantiene la temperatura de la mezcla por debajo de 25°C. Se añade luego benceno y la mezcla se evapora de nuevo bajo vacío. El producto se purifica por cromatografía en columna sobre 210 g de fluorisil, eluyendo con hexano-benceno 1:1 y con benceno.

El producto de la etapa anterior, 2-bromo-3-fenil-7-benzofurancarboxaldehído (29,5 g, 0,098 moles), se disuelve en 150 ml de ácido acético. La mezcla se enfría a 40°C y se añaden 15,2 g (0,12 moles) de ciclohexeno, seguido por la adición gota a gota de una solución de 12,6 g (0,14 moles) de tetróxido de dinitrógeno disuelto en unos 30 ml de ácido acético. La mezcla se calienta a unos 55°C durante un total de 3 horas. Se enfría y el precipitado amarillo aislado consiste en 2-nitro-3-

-fenil-7-benzofuranaldehido, p.f. 174-176°C cuando se purifica.

Una mezcla de 5,1 g (0,0191 moles) de 2-nitro-3-fenil-benzofuranaldehido, 2,3 g (0,0278 moles) de acetato sódico y 9,1 g de anhídrido acético, se calienta a 145-150°C con agitación. Después de 16 horas de calentamiento, se añaden 10.000 litros más de anhídrido acético y se continua el reflujo durante 5 horas más. La mezcla se agita en 200 ml de agua y el residuo se separa y lava con agua, disolviéndose entonces en una solución de 30 ml de hidróxido amónico concentrado en 400 ml de agua, se filtra y se añade a una solución de ácido sulfúrico al 10%. Se obtiene un sólido amarillo mata que se lava con agua y a continuación con éter dietílico y se recristaliza dos veces en ácido acético, con tratamiento con carbón vegetal decolorante. El producto es ácido 2-nitro-3-fenil-7-benzofuranacrílico, p.f. 281,5- 283°C.

15 EJEMPLO 14

A una solución de 2,97 g (10 mmole) de ácido 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacético en 125 ml de metanol, se añaden 10 ml de solución de hidróxido sódico 1M. El disolvente se evapora, se añade benceno y la mezcla se evapora de nuevo para proporcionar un residuo sólido. La recristalización 2 veces en una mezcla de etanol y éter de petróleo proporciona un producto de color amarillo claro, 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacetato de sodio, p.f. 270-273°C (descomposición).

EJEMPLO 15

25 Una mezcla de 3 g (0,010 moles) de ácido 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacético, 1,8 g (0,015 moles) de cloruro de tionilo y 200 ml de diclorometano, se calienta a su temperatura de reflujo durante 5 horas aproximadamente, se evapora bajo vacío para proporcionar un residuo, se añade benceno al residuo y la mezcla se evapora de nuevo hasta sequedad. Esto se repite 3 veces más.

30

El residuo es un aceite amarillo que se analiza por espectroscopia infraroja para confirmar que consiste en cloruro de 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacetilo.

EJEMPLO 16

5 Una mezcla de 2,6 g de ácido 2-nitro-3-fenil-7-benzofuran acético, 2,6 g de ácido sulfúrico y 25 ml de etanol, se calienta a la temperatura de reflujo durante 16 horas aproximadamente. La mezcla se añade a 200 ml de agua de hielo y se extracta con éter dietílico, tras lo cual el producto se aísla como un sólido amarillo que se recristaliza en ciclohexano en presencia de carbón vegetal decolorante, 2-nitro-3-fenil-7-benzofuranacetato de etilo, p.f. 87-88°C.

10

EJEMPLO 17

15 Se refluían cantidades equimolares de 3-hidroxitolueno y α -bromoacetofenona en benceno en presencia de carbonato potásico, para proporcionar α -(3-metilfenoxi) acetofenona.

20

Una mezcla de 4 partes en peso de ácido polifosfórico y una parte de α -(3-metilfenoxi)acetofenona, se calienta a unos 125°C durante varias horas, tras lo cual se vierte en una mezcla de hielo-agua. El producto sólido, que consiste en una mezcla (2:3 aproximadamente) de 4-metil-3-fenil-benzofurano y 6-metil-3-fenilbenzofurano, se trata con bromo líquido en diclorometano, para proporcionar una mezcla de 2-bromo-4-metil-3-fenilbenzofurano y 2-bromo-6-metil-3-fenilbenzofurano que se recristaliza fraccionalmente. Una de las fracciones contiene una proporción 1:3 del isómero 6 al isómero 4. Esta fracción se cromatografía sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con grandes volúmenes de éter de petróleo, para proporcionar primeras fracciones de aproximadamente 85% del isómero 4-metilo.

25

30 Una mezcla de 2-bromo-4-metil-3-fenilbenzofurano y 2-bromo-

-6-metil-3-fenilbenzofurano (aproximadamente 15% del isómero 6) (51,5 g, 0,17 moles) 37,7 g (0,178 moles) de N-bromosuccinimida y aproximadamente 0,05 g de peroxido de benzoilo en 400 ml de tetracloruro de carbono, se calienta a su temperatura de reflujo mientras se hace brillar luz solar sobre la mezcla hasta terminarse la reacción. La mezcla se enfria, o se filtra entonces para separar la succinimida y se evapora la capa orgánica hasta sequedad suspendiendose en éter de petróleo. El producto sólido blanco se separa por filtración. Este consiste en 2-bromo-4-bromometil-3-fenilbenzofurano de una pureza del 95% aproximadamente. Se mezcla y calienta a reflujo 44,5 g (0,122 moles) de 2-bromo-4-bromometil-3-fenilbenzofurano disuelto en 165 ml de acetona, 30 ml de agua, 6 g de cloruro sódico (0,122 moles) y 112 ml de etanol. Después de unas 5 horas de calentamiento, la mezcla se deja agitada a 25°C aproximadamente durante unas 16 horas. La mezcla de reacción se evapora, se disuelve el residuo en éter dietílico y se lava con agua y la capa orgánica se concentra para proporcionar un sólido oleoso de color marrón, consistente en 2-bromo-4-cianometil-3-fenilbenzofurano.

Una solución de 37 g de 2-bromo-4-cianometil-3-fenilbenzofurano en 235 ml de etanol absoluto, se trata con 15 g de hidróxido potásico en 15 ml de agua y la mezcla se refluye durante 2 días aproximadamente, se concentra por evaporación, se añade agua y la mezcla se extracta con éter dietílico. La capa de agua se acidifica con ácido clorhídrico, extractandose entonces esta mezcla con diclorometano. Los extractos se secan, se evaporan entonces para proporcionar un residuo de color marrón el cual se trata con éter dietílico, formandose un sólido que se separa por filtración y se lava con alcohol isopropílico. El producto consiste en ácido 2-bromo-3-fenil-4-benzofuranacético, p.f. 131-

133°C.

Una solución de ácido 2-bromo-3-fenil-4-benzofuranacético y ciclohexeno en cloroformo se hace reaccionar con tetroxido de dinitrógeno según el ejemplo 9, para dar un sólido de color amarillo claro consistente en ácido 2-nitro-3-fenil-4-benzofuranacético, p.f. 187,5 - 189,5°C.

EJEMPLO 18

Usando el método del ejemplo 17, y a partir de 2,4-dimetilfenol y α -bromoacetofenona, por ciclación a 50-60°C, se obtiene 5,7-dimetil-3-fenilbenzofurano.

A una solución de 5 g (0,0225 moles) de 5,7-dimetil-3-fenilbenzofurano en 30 ml de tetracloruro de carbono y 8 g (0,045 moles) de N-bromosuccinimida en 30 ml de tetracloruro de carbono, se añaden 0,01 g de peróxido de benzoilo. La mezcla se mantiene a su temperatura de reflujo mientras se irradia con una lámpara solar durante 30 minutos aproximadamente, tras lo cual se enfría y se filtra. El filtrado se evapora a un residuo oleoso, aproximadamente 2/3 del 2-bromo-5-bromometil-7-metil-3-fenilbenzofurano deseado, según el análisis espectral de resonancia magnética nuclear. Esta mezcla se disuelve en 34 ml de acetona y se añaden 1,3 g de cianuro sódico en 6 ml de éter. La mezcla se añade a 25 ml de etanol, se calienta a su temperatura de reflujo durante 40 horas aproximadamente y se evapora. El residuo se trata con agua y éter dietílico y la capa de éter resultante se separa, se seca y evapora. El residuo oleoso de color marrón se purifica sobre una columna de gel desílce para proporcionar 3,9 g de un aceite amarillo que consiste principalmente en 2-bromo-5-cianometil-7-metil-3-fenilbenzofurano, el cual se hidroliza utilizando el método del ejemplo 17, para dar 0,89 g de un sólido blanco consistente en ácido 2-bromo-7-metil-3-fenil-5-benzofuranacético,

p.f. 183,5 - 189°C. Una solución de 0,89 g (0,0027 moles) de ácido 2-bromo-7-metil-3-fenil-5-benzofuranacético en 50 ml de cloroformo, y 0,43 g de ciclohexano, se hace reaccionar con 0,57 g de tetroxido de dinitrógeno durante unas 16 horas, como se describe en el ejemplo 17, para proporcionar un sólido amarillo consistente en ácido 7-metil-2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacético, p.f. 189-191,5°C.

EJEMPLO 19

Usando el método del ejemplo 17 y a partir de 4-hidroxitolueno y α -bromoacetofenona, se obtiene α -(4-metilfenoxi)acetofenona.

Empleando el método del ejemplo 17, se cicliza α -(4-metilfenoxi)acetofenona con ácido polifosfórico a 60°C, para dar 5-metil-3-fenilbenzofurano, p.f. 144,4-146°C. Una solución de 112 g (0,538 moles) de 5-metil-3-fenilbenzofurano, disuelto en 500 ml de tetracloruro de carbono, se trata con 192 g (1,076 moles) de N-bromosuccinimida. Se añaden 0,1 g de peróxido de benzoilo y la mezcla se agita y calienta a su temperatura de reflujo, mientras se irradia con una lámpara solar. Después de una hora aproximadamente, se añaden 0,5 g de hidroperoxido de t-butilo y 0,5 g de estearato de cobalto. La mezcla se refluja durante 2 horas aproximadamente, después de filtrar, y el filtrado se concentra y lava con éter de petróleo. El producto en bruto es 2-bromo-5-bromometil-3-fenilbenzofurano, p.f. 99-108°C.

Una solución de 49,4 g (0,135 moles) de 2-bromo-5-bromometil-3-fenilbenzofurano en 1100 ml de ácido acético, se calienta a 55°C con 25,4 g (0,202 moles) de ácido ciclohexano-4-carboxílico. A esta solución se añade gota a gota 18,6 g (0,202 moles) de tetroxido de dinitrógeno en 40 ml de ácido acético, en unas 2 horas. El producto precipitado se recoge por filtración, se lava

con ácido acético frío, con agua y con éter de petróleo. Los cristales amarillos de 5-bromometil-2-nitro-3-fenilbenzofurano se secan hasta un p.f. de 172-180°C.

5 Se tratan 5g (0,015 moles) de 5-bromometil-2-nitro-3-fenilbenzofurano en 95 ml de acetona, con 20 ml de etanol y se reflu-
ye, añadiendo 0,015 moles de cianuro sódico en 9 ml de agua y reflu-
yendo durante 2 horas aproximadamente. La mezcla se evapora,
añadiéndose a continuación diclorometano y agua al residuo. La
10 capa orgánica se prepara, se lava con agua y se seca, tras lo
cual se evapora. El residuo se purifica eluyendo 2 veces con ben-
ceno a través de una columna de gel de sílice, seguido por reflu-
jo en 30 ml de éter dietílico. La recristalización 2 veces en ben-
ceno proporciona 5-cianometil-2-nitro-3-fenilbenzofurano, p.f.
166-168°C.

15 Se calienta 1 ml de ácido sulfurico al 50% y 0,1 g de 5-
-cianometil-2-nitro-3-fenilbenzofurano, lentamente en 1 hora, en
un baño de aceite a unos 160°C, se calienta a esta temperatura
durante 1,5 horas más, se deja enfriar y se vierte en agua. La
mezcla acuosa se extracta 2 veces con diclorometano, se lavan
20 los extractos orgánicos con agua, se secan y se evapora para dar
ácido 2-nitro-3-fenilbenzofurano-5-acético, idéntico al producto
obtenido en el ejemplo 9.

EJEMPLO 20

25 Etapa 1: Una mezcla de 50 g (0,175 moles) de 4-fenil-~~x~~-bro-
moacetofenona, 30,6 g (0,17 moles) de 4-hidroxifenilacetato de
etilo y 36 g (0,26 moles) de carbonato potásico en 500 ml de ben-
ceno, se mantiene a reflujo durante 16 horas aproximadamente,
mientras se separa el agua a través de una trampa Dean-Stark.
La mezcla se filtra, se lava con agua y con solución saturada de
30 cloruro sódico y se seca sobre sulfato de calcio. La evaporación

y recristalización proporciona placas blancas de 4-(4-fenilbenzoilmetoxi)fenilacetato de etilo.

5 Etapa 2: Se calienta 15 g del producto de la etapa 1 y 150 g de ácido polifosfórico a unos 130°C durante 45 minutos aproximadamente, se vierte en un litro de agua y se agita. Se recristaliza un producto sólido amarillo para dar 3-(4-bifenilil)-5-benzofuranacetato de etilo.

10 Etapa 3: En un cono de vapor de agua se calienta, durante 1,5 horas aproximadamente, 6,5 g del producto éster de la etapa 2, 150 ml de etanol y 150 ml de solución de hidróxido sódico al 10%, tras lo cual se filtra en caliente.

El filtrado se calienta en un cono de vapor de agua durante 30 minutos, tras lo cual se acidifica para dar ácido 3-(4-bifenilil)-5-benzofuranacético, p.f. 230-233°C.

15 Etapa 4: Una mezcla de 1,5 g (4,6 mmole) de ácido 3-(4-bifenilil)-5-benzofuranacético en 250 ml de diclorometano, se trata con 0,5 g (5 mmole) de tetroxido de dinitrógeno y la mezcla se agita durante 16 horas aproximadamente. La mezcla se evapora, se recristaliza al residuo, obteniéndose ácido 2-nitro-3-(4-bifenilil)-5-benzofuranacético, p.f. 230-233°C.

EJEMPLO 21

25 Usando el método del ejemplo 20 y a partir de α -bromo-3-metoxi-acetofenona y 4-hidroxifenilacetato de etilo se obtiene ácido 3-(3-metoxifenil)-2-nitro-5-benzofuranacético, p.f. 153-156°C.

EJEMPLO 22

A partir de 4-bromo- α -bromoacetofenona y ácido 4-hidroxifenilacético, y usando el método del ejemplo 2, etapas 1 y 2, se obtiene 3-(4-bromofenil)-5-benzofuranacetato de etilo.

Una mezcla de 20 g (0,056 moles) de 3-(4-bromofenil)-5-benzofuranacetato de etilo, 6 g (0,067 moles) de cianuro cuproso y 5 ml de piridina, se agita bajo una atmósfera de nitrógeno mientras se calienta con un baño de aceite a 150-160°C durante 18 horas, tras lo cual se vierte en 18 g de cloruro férrico, 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y 50 ml de agua. La mezcla se calienta en un cono de vapor de agua durante 1,5 horas, se extrae con éter dietílico y los extractos se lavan con ácido clorhídrico 6N, con hidróxido sódico al 10% y con solución saturada de cloruro sódico.

La solución seca se filtra, se evapora a unos 25 ml y se añade hexano. El producto se recoge, se disuelve en éter diisopropílico y se trata con carbón vegetal decolorante. El filtrado se evapora a 50 ml y el precipitado, consistente en 3-(4-cianofenil)-5-benzofuranacetato de etilo, se recoge a continuación.

A una solución de 2,5 g (8,2 mmole) del éster en 75 ml de metanol, se añaden 0,48 g (8,2 mmole) de hidróxido potásico al 85% y la mezcla se agita durante 16 horas aproximadamente. La solución se diluye con 75 ml de agua, tras lo cual se acidifica con ácido clorhídrico. El precipitado se separa, se disuelve en cloroformo hirviendo y se seca. Se añade hexano a la solución hasta que precipita el producto, ácido 3-(4-cianofenil)-5-benzofuranacético.

Se agita durante 16 horas aproximadamente, una solución de 1 g de ácido 3-(4-cianofenil)-5-benzofuranacético y 1 g de tetroxido de dinitrógeno en 200 ml de diclorometano. La evaporación a la mezcla de reacción deja un residuo que se disuelve en cloroformo. La solución se coloca en una columna de 50 g de gel de sílice para su cromatografía. La elución con cloroformo proporciona el producto deseado en forma de un sólido cristalino amarillo,

ácido 3-(4-cianofenil)-2-nitro-5-benzofuranacético, p.f. 220-222^oC.

5 Los compuestos de la siguiente tabla se preparan usando el método de síntesis descrito en el ejemplo 20, a partir de ácido 4-hidroxifenilacético y la α -bromoacetofenona sustituida adecuadamente.

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Producto</u>	<u>Producto de Fusión (en °C)</u>
23	ácido 3-(3,4-dimetilfenil)-2-nitro-5-benzofuranacético	200-203
24	ácido 2-nitro-3-(3-trifluorometilfenil)-5-benzofuranacético	181-194
25	ácido 3-(2-fluornofenil)-2-nitro-5-benzofuranacético	190-193
26	ácido 2-nitro-3-(4-nitrofenil)-5-benzofuranacético	239-241
27	ácido 3-(3,4-diclorofenil)-2-nitro-5-benzofuranacético	139-141
28	ácido 3-(4-bromofenil)-2-nitro-5-benzofuranacético	230-233
29	ácido 3-(4-fluorofenil)-2-nitro-5-benzofuranacético	204-206 (descomposición)

EJEMPLO 30

10 Se hace reaccionar cloruro de tionilo con ácido 2-nitro-3-fenilbenzofurano-5-acético, para dar cloruro de 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacetilo.

Se calienta durante 3,5 horas, 3 g de cloruro de 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacetilo y 30 ml de etilen glicol en 130 ml de cloroformo. El aislamiento y purificación proporciona 2-nitro-

3-fenil-5-benzofuranacetato de 2-hidroxi etilo, p.f. 104-107°C.

EJEMPLO 31

Se tratan 2,59 g de cloruro de 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacetilo en 35 ml de benceno, con 1,46 g (16,4 mmole) de N,N-dimetilaminoetanol durante 64 horas aproximadamente. La mezcla se lava 2 veces con agua y a continuación se evapora la capa orgánica. El residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre gel de sílice. Los análisis espectrales de infrarojos y resonancia magnética nuclear están de acuerdo con el producto deseado, 2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacetato de N,N-dimetilaminoetilo, el cual se hace reaccionar con ácido perclórico en éter dietílico para dar la sal de ácido perclórico.

Análisis:	%C	%H	%N
Calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_5 \cdot HClO_4 \cdot 1/2H_2O$:	50,7	4,4	5,9
Encontrado:	50,7	4,5	5,5

EJEMPLO 32

A 2,08 g (8,25 mmole) de ácido 3-fenil-7-benzofuranacético en 10 ml de benceno, a 60°C, se añaden lentamente pequeñas porciones de 1,45 g (6,7 mmole) de óxido mercúrico amarillo y 2,09 g (8,25 mmole) de yodo. Después de 2 horas la mezcla se filtra, tras lo cual el filtrado se evapora para dar ácido 2-yodo-3-fenil-7-benzofuranacético.

A 2,2 g (5,8 mmole) de ácido 2-yodo-3-fenil-7-benzofuranacético, 1 g (12 mmole) de ciclohexeno y 175 ml de cloroformo, se añaden 0,9 g (10 mmole) de tetróxido de dinitrógeno en 15 ml de cloroformo. La mezcla se agita durante 20 horas, se lava con agua y se basifica con hidróxido sódico. La capa de cloroformo se acidifica con ácido clorhídrico, se lava con agua 2 veces y se seca, tras lo cual se evapora para dar ácido 2-nitro-3-fenil-7-benzofuranacético, idéntico a la muestra preparada en el ejem-

plo 2.

Usando el método del ejemplo 20, se preparan los siguientes ácidos intermedios y productos finales de fórmula 1, a partir de acetofenonas sustituidas conocidas o de acetofenonas preparadas según métodos conocidos, y de 4-hidroxifenilacetato de etilo. Las acetofenonas se tratan con un equivalente de bromo en cloruro de metileno para obtener los fenacilbromuros requeridos.

<u>Ejemplo No.</u>	<u>Punto de Fusión del ácido Intermedio (°C)</u>	<u>Producto</u>	<u>Punto de Fusión del Producto (°C)</u>
33	130-134	ácido 3-(2-clorofenil)- -2-nitro-5-benzofuran- acético	164-167
34	---	ácido 3-(2,5-diclorofe- nil)-2-nitro-5-benzofu- ranacético	165-167
35	138-140	ácido 3-(2,4-diclorofe- nil)-2-nitro-5-benzofu- ranacético	175-177
36	---	ácido 3-(3-fluorofenil)- -2-nitro-5-benzofuranacé- tico	185-187
37	---	ácido 3-(3-clorofenil)- 2-nitro-5-benzofuranacé- tico	173-176
38	---	ácido 3-(3-bromofenil)- -2-nitro-5-benzofuranacé- tico	176-177
39	149-151	ácido 2-nitro-3-(3-nitro- fenil)-5-benzofuranacéti- co	193-195

EJEMPLO 40

Usando el método del ejemplo 17, se hacen reaccionar 3-bromo-4-hidroxitolueno y α -bromoacetofenona para dar α -(2-bromo-4-metilfenoxi)acetofenona, la cual se cicliza como en el ejemplo 17, para dar 7-bromo-5-metil-3-fenilbenzofurano como un agente de color marrón. Este aceite se trata con bromo en la forma descrita en el ejemplo 11, para dar 2,7-dibromo-5-metil-3-fenilbenzofurano como un aceite, el cual se cristaliza en hexano. Este aceite se hace reaccionar con N-bromosuccinimida en la forma descrita en el ejemplo 17, para dar 5-bromometil-2,7-dibromo-3-fenilbenzofurano sólido. De nuevo, y usando el método del ejemplo 17, este sólido se hace reaccionar con cianuro sódico para dar 5-cianometil-2,7-dibromo-3-fenilbenzofurano como un sólido blanco.

Se agita a 23°C, durante 16 horas, 11,1 g (0,028 moles) de 5-cianometil-2,7-dibromo-3-fenilbenzofurano, 10,7 g (0,11 moles) de tetroxido de dinitrogeno, 13,9 g (0,11 moles) de ácido ciclohexeno-4-carboxílico y 1 g de yodo en 500 ml de cloroformo. Se añaden 13,9 g más de ácido ciclohexeno-4-carboxílico y 10,7 g de tetróxido de dinitrógeno y se continua la agitación durante 16 horas. La reacción se trata entonces con 500 ml de tiosulfato sódico al 10%. La fase orgánica se lava tres veces con porciones de 250 ml de bicarbonato sódico saturado, una vez con 250 ml de ácido clorhídrico 3N y se seca. La evaporación proporciona 7-bromo-5-cianometil-2-nitro-3-fenilbenzofurano como un sólido amarillo, que se recrystaliza en acetato de etilo-hexano.

Se agita y calienta a 150°C durante 1,5 horas, 2 g de 7-bromo-5-cianometil-2-nitro-3-fenilbenzofurano y 30 ml de ácido sulfúrico/agua 1:1, tras lo cual se vierte en 200 ml de agua. El sólido se recrystaliza en etanol para dar cristales amarillos

de ácido 7-bromo-2-nitro-3-fenil-5-benzofuranacético p.f. 125 - 127°C.

EJEMPLO 41

5 Usando el método del ejemplo 17, se hacen reaccionar 2-hidroxi-4-metoxitolueno y α -bromo-2-fluoracetofenona, para dar 2-fluor- α -(2-metil-5-metoxifenoxi)-acetofenona, p.f. 57-58°C (purificada), tras lo cual se cicliza en ácido polifosfórico para dar 3-(2-fluorfenil)-7-metil-4-metoxibenzofurano como un aceite de color marrón.

10 Usando el método del ejemplo 17, se bromo 3-(2-fluorfenil)-7-metil-4-metoxibenzofurano con N-bromosuccinimida, para dar 2-bromo-7-bromometil-3-(2-fluorfenil)-4-metoxibenzofurano en forma de un aceite.

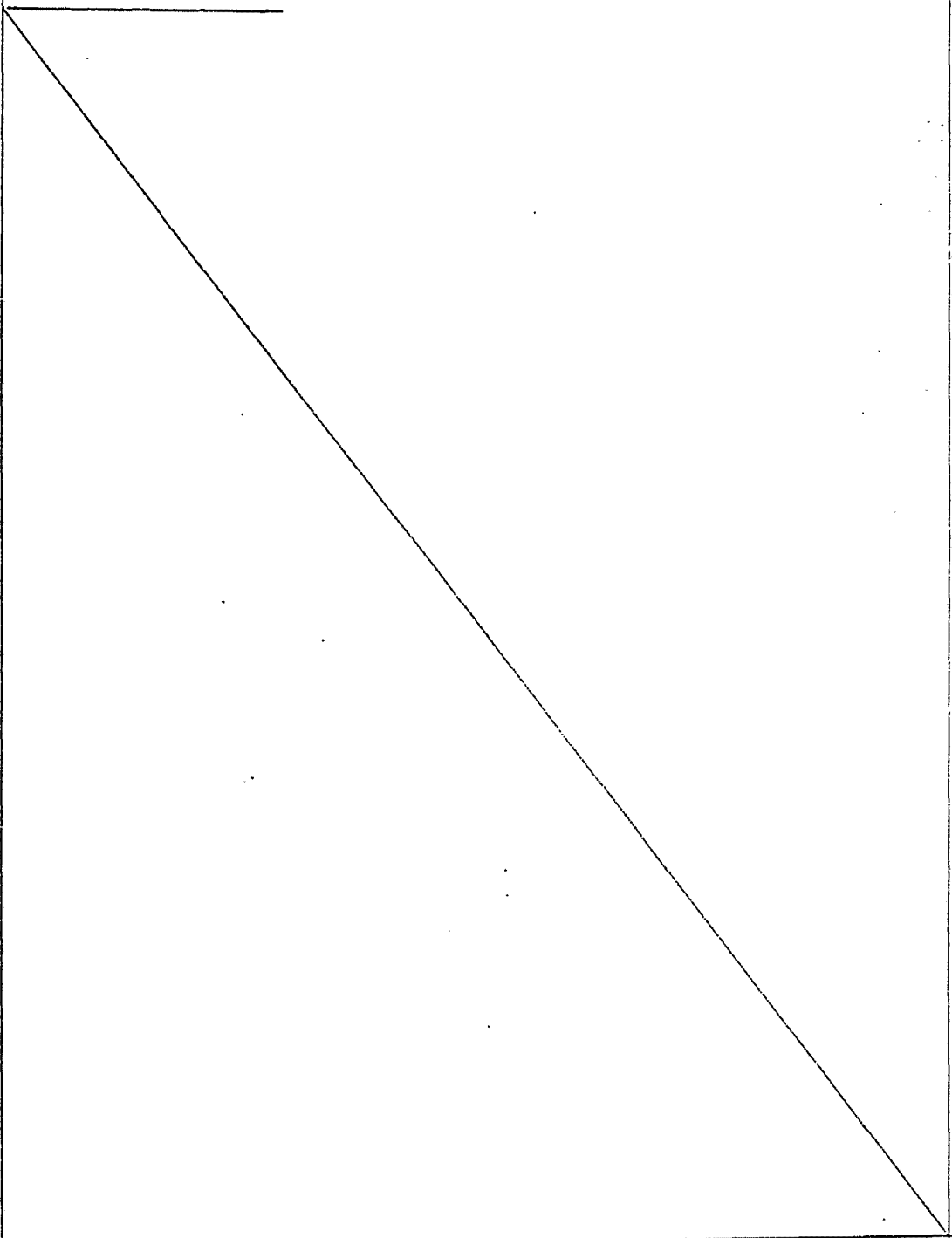
15 Usando el método del ejemplo 17, se hace reaccionar 2-bromo-7-bromometil-3-(2-fluorfenil)-4-metoxibenzofurano con cianuro sódico, para dar 2-bromo-7-cianometil-3-(2-fluorfenil)-4-metoxibenzofurano.

20 El 2-bromo-7-cianometil-3-(2-fluorfenil)-4-metoxibenzofurano se refluje en hidróxido sódico etanólico durante 6 horas. La extracción con éter dietílico proporciona ácido 2-bromo-3-(2-fluorfenil)-4-metoxi-7-benzofuranacético, p.f. 188-191,5°C. (purificado).

25 Usando el método del ejemplo 17, se hace reaccionar ácido 2-bromo-3-(2-fluorfenil)-4-metoxi-7-benzofuranacético con tetróxido de dinitrógeno, para dar ácido 3-(2-fluorfenil)-4-metoxi-2-nitro-7-benzofuranacético. La recristalización en benceno proporciona cristales amarillos, p.f. 185-195°C.

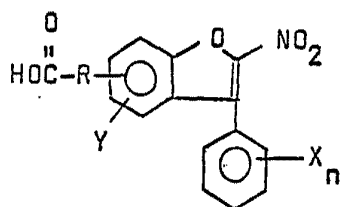
30 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles

de modificación de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

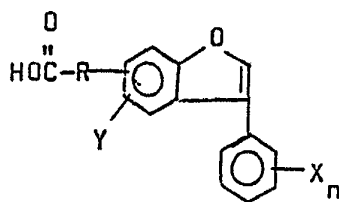


REIVINDICACIONES

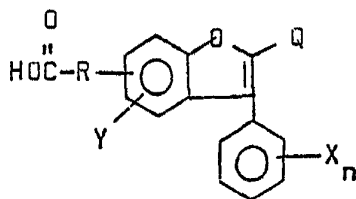
1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de 2-nitro-3-fenilbenzofurano sustituidos, de fórmula:




5 en donde X es halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, fenilo, ciano ó trifluormetilo, n es cero, uno ó dos, R es un alquileo de cadena recta o ramificada de uno a cuatro átomos de carbono o alquenileno de uno a cuatro átomos de carbono, Y es metilo, metoxi, halógeno o hidrógeno, caracterizado porque
10 comprende: (A) nitrar directamente la posición 2 de un compuesto de fórmula:



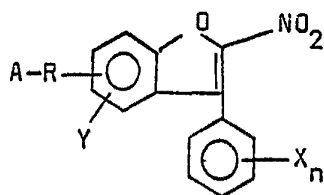
(B) preparar un intermedio de fórmula:



15 en donde Q es bromo o yodo, y a continuación desplazar selectivamente el átomo 2-halógeno por un grupo nitro; (C) someter a

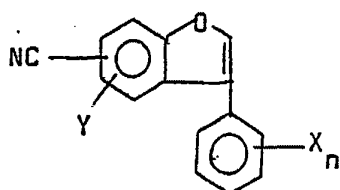


hidrolisis acídica un compuesto de fórmula:



IV

en donde A es ciano o un grupo éster carboxílico; ó (D) reducir un compuesto de fórmula:



V

5 al 3-fenilbenzofuranaldehído, seguido por halogenación y nitra-
ción o nitración directa del segundo de estos para formar el 2-
-nitro-3-fenilbenzofuranaldehído, hacer reaccionar dicho produ-
to con anhídrido acético para formar el ácido 2-nitro-3-fenilben-
zofuranacrílico y, si se desea, reducir el doble enlace en la
10 cadena lateral por medio de hidrogenación catalítica para formar
el ácido 2-nitro-3-fenilbenzofuranpropiónico.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracteriza-
do porque R es metileno.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracteriza-
do porque cada X es fluor y/o cloro.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracteriza-
do porque la posición 4 de la porción benzofurano no esta susti-
tuída.

~~5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado~~

porque Y es hidrógeno.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque n es preferentemente cero ó uno.

5 7.- Procedimiento para la preparación de compuesto de 2-nitro-3-fenilbenzofurano sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 37 hojas escritas a máquina por una sola cara.

-6 MAYO 1977

Madrid,

RIKER, LABORATORIES, INC.,

J. M. C. LÓPEZ SORIANO Y PÉREZ
Ingeniero de la Especialidad de Química

