

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 225**

21 Número de solicitud: 201130229

51 Int. Cl.:  
**C07D 307/79** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **22.02.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **18.09.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**18.09.2012**

71 Solicitante/s:  
**UNIVERSIDAD DEL PAIS VASCO - EUSKAL  
HERRIKO UNIBERTSITATEA  
Bº Sarriena, s/n  
48940 LEIOA, Bizkaia, ES**

72 Inventor/es:  
**Moure García , María Jesús ;  
San Martín Faces, Raúl y  
Domínguez Pérez, Esther**

74 Agente/Representante:  
**Carpintero López, Mario**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA SÍNTESIS DE DERIVADOS 3-ARILBENZOFURANOS.**

57 Resumen:

Procedimiento para la síntesis de derivados 3-arilbenzofuranos.

La presente invención se refiere a un procedimiento que concierne a la transformación catalítica, a través de una reacción de ciclación intramolecular de 2-hidroxiarilcetonas de fórmula general (II) en compuestos 3-arilbenzofuranos de fórmula general (I), por medio de un compuesto de cobre y un derivado de quinolina utilizando un disolvente de naturaleza amídica y en presencia de oxígeno.

ES 2 387 225 A1

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de derivados 3-arilbenzofuranos.

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se encuadra dentro del campo de la síntesis química relacionada con el sector químico y/o farmacéutico. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento que concierne a la transformación, a través de una reacción de ciclación intramolecular de hidroxiarilcetonas en 3-arilbenzofuranos, por medio de un compuesto de cobre y un derivado de quinolina utilizando un disolvente de naturaleza amídica y en presencia de oxígeno.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los 3-arilbenzofuranos son estructuras interesantes debido a su presencia en el esqueleto de diversas clases de heterociclos naturales, fármacos y moléculas biológicas activas [Kim, I.; Lee, S. H.; Lee, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6579; Okamoto Y.; Ojika M.; Suzuki S.; Murakami M.; Sakagami Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 179; Okamoto Y.; Ojika M.; Sakagami, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 507; Greve, H.; Meis, S.; Kassack, M. U.; Kehraus, S.; Krick, A.; Wright, A. D.; König, G. M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5600; Ishikawa, T.; Miyahara, T.; Asakura, M.; Higuchi, S.; Miyauchi, Y.; Saito S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1211; Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Bigot, A.; Pfefferkorn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1093; Cheng, X. M.; Liu, X. W. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 906; Santini, C.; Berger, G. D.; Han, W.; Mosley, R.; MacNaul, K.; Berger, J.; Doebber, T.; Wu, M.; Moller, D. E.; Tolman, R. L.; Sahoo, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1277; Menke, J. G.; MacNaul, K. L.; Hayes, N. S.; Baffic, J.; Chao, Y. S.; Elbrecht, A.; Kelly, L. J.; Lam, M. H.; Schmidt, A.; Sahoo, S.; Wang, J.; Wright, S. D.; Xin, P.; Zhou, G.; Moller, D. E.; Sparrow, C. P. *Endocrinology* **2002**, *143*, 2548], teniendo algunas de ellas una aplicación destacada en el campo de la agricultura [Patel, J. M.; Soman, S. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 945]. Cabe destacar la actividad antifúngica y bacteriana de algunas de estas moléculas [Cherkupally, S. R.; Gurralla, P. R.; Adki, N.; Avula, S. *Org. Commun.* **1:4** **2008**, 84], o su capacidad para regular funciones biológicas diversas [Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Faridi, U.; Sisodia, B. S.; Darokar, M. P.; Luqman, S.; Khanuja, P. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 911]. Las propiedades terapéuticas mostradas por varios 3-arilbenzofuranos pueden ejemplificarse con su empleo en el tratamiento del Alzheimer [Saitoh, M.; Kunitomo, J.; Kimura, E.; Iwashita, H.; Uno, Y.; Onishi, T.; Uchiyama, N.; Kawamoto, T.; Tanaka, T.; Mol, C. D.; Dougan, D. R.; Textor, G. P.; Snell, G. P.; Takizawa, M.; Itoh, F.; Kori, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6270].

Originalmente la preparación de 3-arilbenzofuranos se realizaba a través de la ciclación intramolecular bajo condiciones ácidas de *o*-hidroxibenzil cetonas [Kalyanasundaram, M.; Rajagopalan, K.; Swaminathan, S. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4391], y la ciclación deshidratativa de  $\alpha$ -(fenoxi)alquil cetonas [Wright, J. B. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1867; Horaguchi, T.; Iwanami, H.; Tanaka, T.; Hasegawa, E.; Shimizu, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 44]. Aunque menos frecuentes, también se han descrito ejemplos en los que la síntesis de 3-arilbenzofuranos se lleva a cabo por medio de ciclofragmentación de oxiranos [Nicolau, K. C.; Snyder, S. A.; Bigot, A.; Pfefferkorn, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1093].

En la actualidad los métodos catalíticos han solventado algunas limitaciones asociadas al empleo de estos protocolos. En este contexto, se han descrito métodos para la síntesis de 3-arilbenzofuranos empleando catalizadores de paladio, generalmente basados en ciclaciones de arilacetilenos [Ishikawa, T.; Miyahara, T.; Asakura, M.; Higuchi, S.; Miyauchi, Y.; Saito S. *Org. Lett.* **2005**, *7* (7), 1211-1214; Katritzky, A. R.; Ji, Y.; Fang, Y.; Prakash, I. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5613-5615; Willis, M. C.; Taylor, D. Gillmore, A. T. *Org. Lett.* **2004**, *6* (25), 4755-4757; Honey, M. A.; Blake, A. J.; Campbell, I. B.; Judkins, B. D.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8995-9001; Roshchin, A. I.; Kel'chevski, S. M.; Bumagin, N. A. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 163-167; Aslam, S. N.; Stevenson, P. C.; Phythian, S. J.; Veitch, N. C.; Hall, D. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4214-4226; Davarani, S. S. H.; Najafi, N. M.; Ramyar, S.; Masoumi, L.; Shamsipur, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54* (7), 959-962]. Estos métodos sin embargo conllevan un elevado coste asociado al empleo de catalizadores de paladio, y una separación problemática de los productos.

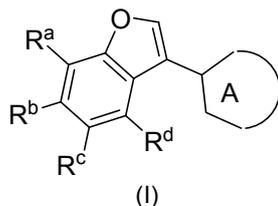
En general puede afirmarse que en la gran mayoría de los métodos de producción descritos anteriormente son necesarios varios pasos de reacción, lo cual aumenta la cantidad necesaria de reactivos, disolventes, etc., y disminuye el rendimiento global del método en cuestión. Además el uso de catalizadores y/o reactivos tóxicos lleva asociadas desventajas de carácter medioambiental y la necesidad de emplear recursos adicionales para la gestión de los residuos y/o el reciclaje de los mismos.

Por todo ello continúa existiendo en el estado de la técnica la necesidad o conveniencia de proporcionar un procedimiento alternativo de síntesis de derivados de 3-arilbenzofurano que supere al menos parte de las desventajas mencionadas.

En este sentido inventores de la presente invención han descubierto sorprendentemente que la combinación adecuada de una sal de cobre, un ligando quinolinico, una base de tipo carbonato y un disolvente polar aprótico de naturaleza amídica permite la transformación catalítica de 2-hidroxiarilcetonas en 3-arilbenzofuranos empleando oxígeno molecular, como medio oxidante no tóxico, de bajo coste y medioambientalmente benigno.

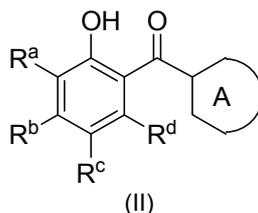
## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona por tanto un procedimiento catalítico, en adelante procedimiento de la invención para la preparación de compuestos de fórmula general (I):



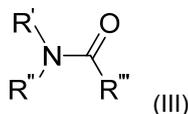
donde el sustituyente  se selecciona entre un grupo arilo y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno e hidroxilo; y donde los sustituyentes R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alcoxi y halógeno;

que comprende tratar un derivado 2-hidroxiarilcetona de fórmula general (II)



donde los sustituyentes  y R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, y R<sup>d</sup> tienen el mismo significado definido en el compuesto de fórmula general (I);

con oxígeno molecular a presión atmosférica, en presencia de un compuesto de cobre, de un derivado de quinolina y de una base y empleando un disolvente de fórmula (III)



donde los sustituyentes R', R'' y R''' son alquilo, iguales o distintos entre sí,

opcionalmente, en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier proporción en la mezcla o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

En el contexto de la presente invención el término “alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de átomos de carbono e hidrógeno que no contienen saturación, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y el cual está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, i-propilo, n-butilo, etc.

El término “arilo” se refiere a radicales de anillo sencillo y múltiple que incluyen radicales de anillo múltiple que contienen grupos arilo separados y/o fusionados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a 18 átomos de carbono en el anillo tal como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo opcionalmente puede estar sustituido por uno o más sustituyentes como se ha definido

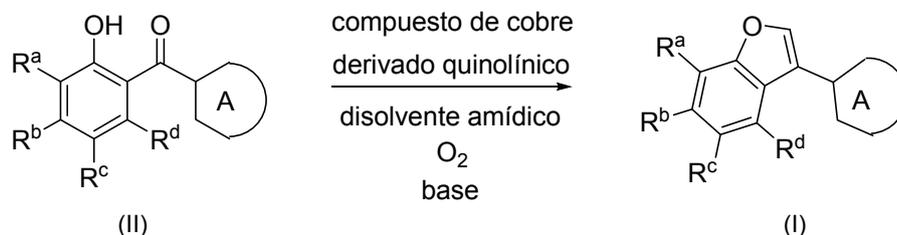
anteriormente en una o más posiciones disponibles.

El término “**heteroarilo**” se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros estables el cual consiste de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, de manera más preferible, un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático, estar parcial o completamente saturado. En el contexto de la invención puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico el cual puede incluir sistemas de anillo fusionado. Los ejemplos de dichos heteroarilos incluyen pero no se limitan a azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina, pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol etc., El radical heteroarilo opcionalmente puede estar sustituido por uno o más sustituyentes como se ha definido arriba en una o más posiciones disponibles

El término “**alcoxi**” se refiere en esta descripción a un radical de la fórmula  $-OR'$  en donde  $R'$  es un radical alquilo como se ha definido en lo anterior por ejemplo metoxi, epoxi, propoxi, etc.

El término “**halógeno**” se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

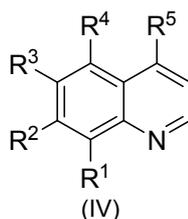
En el contexto de la invención el término “derivado 2-hidroxiarilcetona” es equivalente al término “derivado 2-hidroxibenzofenona” ya que el procedimiento de la invención se refiere a la ciclación experimentada por cetonas aromáticas o heteroaromáticas, reacción que se esquematiza tal y como sigue:



El tratamiento con oxígeno molecular (dioxígeno) a presión atmosférica del procedimiento de la presente invención se refiere a poner el compuesto de fórmula (I) en presencia de una atmósfera de oxígeno.

El procedimiento de la invención tiene lugar en presencia de un compuesto de cobre. En una realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto de cobre se selecciona del grupo formado por sales de Cu (I), sales de Cu (II) y sus mezclas. En una realización preferida, el compuesto es una sal de cobre, más preferiblemente una sal seleccionada del grupo formado por acetato de Cu (I), acetato de Cu (II), ioduro de cobre (I), cloruro de Cu (II) y sus mezclas. En una realización aún más preferente la sal de cobre es acetato de Cu (I).

En el contexto de la presente invención el derivado de quinolina se refiere a un compuesto de fórmula general (IV)



en el que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , iguales o distintos entre sí, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, amino ( $-NH_2$ ), hidroxil, halógeno, alquilo, alcoxi y carboxi ( $-COOH$ ). En una realización preferida  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales o distintos entre sí, y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidroxil y carboxi; y  $R^1$  se selecciona entre hidrógeno e hidroxil. En una realización más preferida, el compuesto de fórmula general (IV) es la 8-hidroxiquinolina.

En el procedimiento de la presente invención el derivado de quinolina actúa como ligando, coordinándose a las especies de cobre presentes en el medio de la reacción. Sin querer verse vinculados a una teoría concreta, los inventores opinan que puede ser posible que dicho derivado de quinolina participe en la formación de intermedios de reacción.

El procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un carbonato metálico que actúa como base. En una realización particular dicho carbonato es un carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato potásico.

En una realización preferente el disolvente de fórmula (III) es dimetilacetamida o dimetilformamida. Preferentemente

el disolvente empleado es anhidro.

5 La reacción se puede llevar a cabo empleando diferentes combinaciones de compuesto de cobre y de disolvente. En una realización particular se utiliza la combinación de CuOAc (acetato de cobre (I)) y de dimetilformamida (DMF). En otra realización particular se utiliza la combinación de acetato de cobre (II) dihidrato y dimetilacetamida (DMA). En una realización preferente se utiliza la combinación de CuOAc y dimetilacetamida. El acetato de cobre (II) empleado en la presente invención puede ser anhidro o estar hidratado presentando la fórmula  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  donde n está comprendido entre 1 y 6.

10 En principio la cantidad del compuesto de cobre no es un parámetro crítico para que tenga lugar el procedimiento de la invención. Una cantidad catalítica, igual o superior a un 10 % molar con respecto a los moles del compuesto de fórmula general (II) de partida es suficiente para que la reacción tenga lugar. En una realización particular se emplea un 50 % molar con respecto a los moles del compuesto de fórmula general (II) de partida.

15 La naturaleza y cantidad del derivado de quinolina y la naturaleza y cantidad de la base son importantes para una conversión adecuada de la reacción.

En una realización preferente se utiliza la combinación de carbonato potásico y 8-hidroxiquinolina.

20 Con respecto a las cantidades utilizadas, una cantidad de base igual o superior a 0,8 equivalentes con respecto a cantidad del compuesto de fórmula general (II) de partida es suficiente para observar una conversión total del mismo aunque la cantidad preferida es de 1 equivalente.

25 Con respecto a la cantidad de compuesto de fórmula general (IV) cantidades entre 0,2 y 1 equivalentes con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula general (II) de partida dan lugar a la reacción, pero la conversión máxima se ha observado cuando se emplean 0,4 equivalentes.

30 Cuando se utilizan sales de cobre el grado de hidratación de las mismas así como el porcentaje de agua en el disolvente amídico de fórmula (III) empleado debe ser controlado. En este sentido se ha observado que se obtienen en general muy buenos resultados de la reacción empleando disolventes y/o sales de cobre anhidras (que pueden adquirirse de forma comercial). Sin embargo, no son necesarios procedimientos de purga, secado, desgasificado o procedimientos suplementarios para garantizar la anhidricidad del proceso. Por tanto en una realización preferente el disolvente amídico es anhidro. En otra realización preferente la sal de cobre es anhidra.

35 El volumen del disolvente amídico influye en la conversión del compuesto de fórmula (II) de partida. En una realización particular se utiliza dimetilacetamida, y preferentemente entre 9 ml y 11 ml de dimetilacetamida por cada milimol de dicho compuesto de partida.

40 La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción afecta a la conversión compuesto de fórmula (II) de partida y depende en cada caso por ejemplo del propio compuesto de partida. En general la reacción se puede llevar a cabo dentro de un amplio intervalo de temperaturas, que el experto puede determinar de forma fácil en cada caso. Típicamente la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 120°C y 160°C. En una realización preferente dicha temperatura es de 140 °C.

45 Los tiempos de reacción varían en función del compuesto de fórmula (II) de partida, y en principio son variables dentro de un amplio margen. En una realización particular el tiempo de reacción es de al menos 24 horas. No obstante en cada caso particular el experto puede determinar este parámetro de forma convencional.

En una realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula general (I) obtenido

50 presenta un sustituyente , donde éste representa un arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, arilo, alcoxi y halógeno.

En una realización preferida del procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula general (I) obtenido

55 presenta un sustituyente  donde éste es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre metoxi, fenilo, cloro y bromo.

En otra realización preferida del procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula general (I) obtenido

presenta un susituyente  donde éste es un grupo 4-pirazolilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre metoxi, fenilo, cloro y bromo.

En otra realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto de fórmula general (I) obtenido presenta en el anillo benceno del benzofurano uno o dos sustituyentes en cualesquiera posiciones, iguales o diferentes entre sí, seleccionados entre alquilo, alcoxi y halógeno; preferentemente dicho uno o más sustituyentes se seleccionan de entre metoxi, terc-butilo, cloro, bromo y flúor.

En una realización particular del procedimiento de la invención, el compuesto derivado 3-arilbenzofurano de fórmula general (I) obtenido es uno de los siguientes compuestos:

- [1] 3-fenilbenzofurano
- [2] 5-cloro-3-fenilbenzofurano
- [3] 5-bromo-3-fenilbenzofurano
- [4] 5-tert-butil-3-fenilbenzofurano
- [5] 1-fenil-1*H*-pirazol-4-il-benzofurano
- [6] 3-(4'-clorofenil)-5-fluorobenzofurano
- [7] 3-(4'-clorofenil)benzofurano
- [8] 3-(4'-metoxifenil)benzofurano
- [9] 3-(4'-bromofenil)-5-tert-butilbenzofurano
- [10] 5,7-cloro-3-fenilbenzofurano
- [11] 7-metoxi-3-fenilbenzofurano

El procedimiento de la presente invención permite obtener compuestos 3-arilbenzofuranos de fórmula general (I) de un modo alternativo a los métodos del estado de la técnica empleando un catalizador de cobre, oxígeno como medio oxidante y un disolvente de naturaleza amídica, de un modo económico, operacionalmente sencillo y de elevada eficacia.

Los catalizadores de cobre son una alternativa ventajosa y atractiva frente a otros catalizadores como los de Pd utilizados en procedimientos del estado de la técnica, de cara a su aplicación industrial, por su bajo precio y escasa toxicidad. Siguiendo en esta línea, el oxígeno molecular es un oxidante deseable para cualquier reacción de oxidación, atendiendo a criterios de economía de átomos, bajo coste, baja toxicidad de los residuos generados y sostenibilidad. Es un reactivo muy conveniente, de fácil acceso y manejo a presiones cercanas a la atmosférica

Del mismo modo, en cuanto a los compuestos de fórmula (II) de partida implicados, éstos son fácilmente accesibles, y de bajo coste. En este sentido éstos pueden obtenerse de forma comercial o ser sintetizados de forma sencilla mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto.

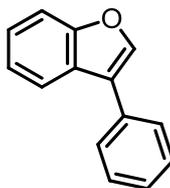
Consiguientemente, el procedimiento de la invención es un procedimiento económico y además ventajoso en términos de seguridad laboral, puesto que se realiza a presión atmosférica. Finalmente, cabe destacar que, además de los beneficios operacionales y medioambientales mencionados, el procedimiento de la invención es altamente eficaz a la vez que quimioselectivo y compatible con numerosos grupos funcionales presentes en los sustratos de partida, como grupos alquilo, alcóxido o halógenos, por ejemplo.

En cualquier caso es evidente que el procedimiento de la invención comprende en caso de necesidad etapas adicionales de protección y desprotección de uno o más grupos funcionales que resultasen sensibles a las condiciones de la reacción del procedimiento. Los grupos protectores así como las reacciones de protección y desprotección son bien conocidas para un experto en la materia y se encuentra descritas ampliamente en literatura por ejemplo [Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protecting groups in organic synthesis", 4th ed., Wiley-VCH; Hoboken (USA), 2007]

A continuación se presentan ejemplos del procedimiento de la invención que se exponen para una mejor comprensión de la invención y en ningún caso deben considerarse una limitación del alcance de la misma.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: *Preparación del 3-fenilbenzofurano*



1.1 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando CuOAc y 8-hidroxiquinolina

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (I) (15 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Se dejó atemperar, y se adicionó  $H_2O$  (5 ml). A continuación se extrajo dicha fase acuosa con acetato de etilo (AcOEt) (4 x 6 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl en agua (1 x 15 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía flash (AcOEt/Hexano 1:9) proporcionando el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (39 mg, 80%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,85 (d, 1H,  $J=7,6$  Hz), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, 2H,  $J=6,6$  Hz), 7,55 (d, 1H,  $J=7,1$  Hz), 7,48 (t, 2H, 7,7 Hz), 7,38 (t, 1H,  $J=6,9$  Hz), 7,35-7,30 (m, 2H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 155,8, 141,2, 132,0, 128,9, 127,5, 127,4, 124,5, 122,9, 122,3, 120,3, 111,7; IR (film) 2922, 1740, 1662, 1602, 1480, 1446; EM (m/z) (%) 194 ( $M^+$ , 100), 166(54), 139 (9); EMAR Calculado para  $C_{14}H_{11}O$  194,0732; encontrado, 194,0736.

#### 1.2 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando $Cu(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ y 8-hidroxiquinolina

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (II) dihidratado (25 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y carbonato potásico ( $K_2CO_3$ ) (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (37 mg, 75%).

#### 1.3 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando ioduro de cobre (CuI) y 8-hidroxiquinolina

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), ioduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (26 mg, 53%).

#### 1.4 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando $Cu(OAc)_2$ anhidro y 8-hidroxiquinolina

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (II) anhidro (25 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (23 mg, 48%).

#### 1.5 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando CuOAc (20 mol%) y 8-hidroxiquinolina

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (I) (6 mg, 0,050 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (18 mg, 37%).

#### 1.6 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando CuOAc y 8-hidroxiquinolina (120°C)

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (I) (15 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 120 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (15 mg, 30%).

#### 1.7 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando CuOAc y 8-hidroxiquinolina (30 mol%)

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (I) (15 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (11 mg, 0,076 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (23 mg, 48%).

#### 1.8 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando CuOAc y 8-hidroxiquinolina (carbonato 50 mol%)

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (I)

(15 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (17 mg, 0,126 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (20 mg, 40%).

5

### 1.9 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando CuOAc y 8-hidroxiquinolina (DMA concentrado).

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (I) (15 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (1,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (26 mg, 53%).

10

15

### 1.10 Preparación del 3-fenilbenzofurano empleando CuOAc y 8-hidroxiquinolina. Reciclaje del catalizador

En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol), acetato de cobre (I) (15 mg, 0,123 mmol), 8-hidroxiquinolina (15 mg, 0,103 mmol) y  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (39 mg, 80%).

20

25

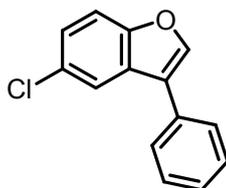
*Reciclaje del catalizador:* Tras la extracción con acetato de etilo, la fase acuosa recuperada de la reacción anterior se depositó en un matraz de fondo redondo y se concentró a vacío (bomba de membrana). Se adicionó la 2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,252 mmol),  $K_2CO_3$  (35 mg, 0,252 mmol) en DMA anhidra (2,5 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Esta operación de reciclaje, empleando idénticas cantidades de todos los reactivos, se repitió 2 veces con los resultados mostrados en la tabla 1

Tabla 1

30

	Reacción inicial	1 <sup>er</sup> reciclaje	2 <sup>o</sup> reciclaje
Rendimiento (%)	80%	64%	54%

### Ejemplo 2 Preparación del 5-cloro-3-fenilbenzofurano



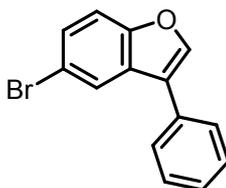
35

En un matraz de fondo redondo se mezcló 5-cloro-2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,215 mmol), acetato de cobre (I) (13 mg, 0,107 mmol), 8-hidroxiquinolina (12 mg, 0,086 mmol) y  $K_2CO_3$  (30 mg, 0,215 mmol) en DMA anhidra (2,1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 5-cloro-3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (40 mg, 77%). RMN-<sup>1</sup>H (δ, ppm) 7,80 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, 2H, J= 7,4 Hz), 7,50-7,46 (m, 3H), 7,39 (t, 1H, J= 7,4 Hz), 7,30 (dd, 1H, J= 8,7, 2,0 Hz); RMN-<sup>13</sup>C (δ, ppm) 154,2, 142,5, 131,3, 129,1, 128,7, 127,9, 127,8, 127,5, 124,8, 122,1, 120,1, 112,7; IR (film) 2952, 1734, 1684, 1653, 1558, 1540, 1488; EM (m/z) (%) 230 (M+1, 42), 229 (M<sup>+</sup>, 91), 228 (100); EMAR Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClO 229,0420; encontrado, 229,0430.

40

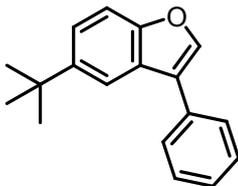
45

### Ejemplo 3 Preparación del 5-bromo-3-fenilbenzofurano



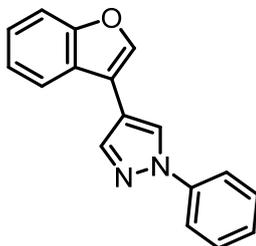
En un matraz de fondo redondo se mezcló 5-bromo-3-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,180 mmol), acetato de cobre (I) (11 mg, 0,107 mmol), 8-hidroxiquinolina (10 mg, 0,072 mmol) y  $K_2CO_3$  (25 mg, 0,180 mmol) en DMA anhidra (1,8 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 5-bromo-3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (36 mg, 75%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,95 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,60 (d, 2H,  $J=7,5$  Hz), 7,49 (t, 2H,  $J=7,6$  Hz), 7,44-7,38 (m, 3H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 154,5, 142,4, 131,3, 129,1, 128,7, 128,5, 127,8, 127,5, 123,1, 122,0, 116,2, 113,2; IR (film) 3061, 2923, 1810, 1749, 1645, 1625, 1596, 1489, 1456; EM (m/z) (%) 275 ( $M+2$ , 52), 274 ( $M+1$ , 100), 273 ( $M^+$ , 51), 272 (89), 194 (71); EMAR Calculado para  $C_{14}H_{10}BrO$  272,9915; encontrado, 272,9916.

#### Ejemplo 4 Preparación del 5-tert-butil-3-fenilbenzofurano



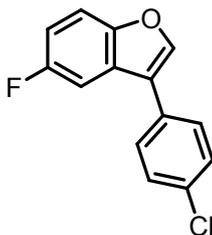
En un matraz de fondo redondo se mezcló 5-tert-butil-2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,197 mmol), acetato de cobre (I) (12 mg, 0,099 mmol), 8-hidroxiquinolina (11 mg, 0,079 mmol) y  $K_2CO_3$  (27 mg, 0,197 mmol) en DMA anhidra (1,9 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 5-tert-butil-3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (49 mg, 90%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, 2H,  $J=8,3$  Hz), 7,53-7,38 (m, 5H), 1,40 (s, 9H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 154,0, 146,1, 141,5, 132,3, 129,0, 127,6, 127,3, 126,1, 122,4, 116,3, 111,0, 34,8, 31,9, 29,7; IR (film) 2924, 1772, 1684, 1652, 1558, 1540, 1457; EM (m/z) (%) 251 ( $M^+$ , 82), 250 (100), 235 (75); EMAR Calculado para  $C_{18}H_{19}O$  251,1436; encontrado, 251,1427.

#### Ejemplo 5 Preparación del 1-fenil-1H-pirazol-4-il-benzofurano



En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxifenil 1-fenil-1H-pirazol-4-il cetona (50 mg, 0,189 mmol), acetato de cobre (I) (12 mg, 0,095 mmol), 8-hidroxiquinolina (11 mg, 0,076 mmol) y  $K_2CO_3$  (26 mg, 0,189 mmol) en DMA anhidra (1,9 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 1-fenil-1H-pirazol-4-il-benzofurano como un aceite amarillo (29 mg, 62%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 8,23 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (d, 2H,  $J=7,8$  Hz), 7,57-7,46 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 3H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 155,5, 140,7, 139,5, 129,5, 126,7, 126,5, 124,7, 123,9, 123,0, 120,0, 119,2, 113,0, 111,8; IR (film) 2921, 1718, 1656, 1635, 1596, 1540, 1487, 1461; EM (m/z) (%) 261 ( $M^+$ , 100), 260 (75); EMAR Calculado para  $C_{17}H_{13}N_2O$  261,1035; encontrado, 261,1028.

#### Ejemplo 6 Preparación del 3-(4'-clorofenil)-5-fluorobenzofurano

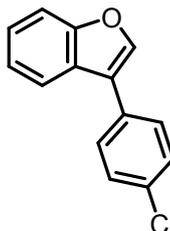


En un matraz de fondo redondo se mezcló 4-clorofenil-5-fluoro-2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,199 mmol),

acetato de cobre (I) (12 mg, 0,099 mmol), 8-hidroxiquinolina (11 mg, 0,080 mmol) y  $K_2CO_3$  (27 mg, 0,199 mmol) en DMA anhidra (2,0 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-(4'-clorofenil)-5-fluorobenzofurano como un aceite amarillo (41 mg, 80%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,81 (s, 1H), 7,53 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz), 7,49-7,44 (m, 3H), 7,42 (dd, 1H,  $J=8,7, 2,5$  Hz), 7,08 (dt, 1H,  $J=9,0, 2,6$  Hz); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 152,2, 143,1, 133,6, 130,0, 129,3, 128,5, 112,8, 112,6, 112,5, 112,4, 106,0, 105,7; IR (film) 2927, 1749, 1683, 1652, 1588, 1488, 1465; EM (m/z) (%) 248 (M+1, 41), 247 (M $^+$ , 69), 246 (100); EMAR Calculado para  $C_{14}H_9ClFO$  247,0326; encontrado, 247,0329.

5

#### 10 Ejemplo 7 Preparación del 3-(4'-clorofenil)benzofurano

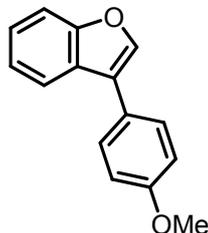


En un matraz de fondo redondo se mezcló 4-clorofenil-2-hidroxiacetofenona (50 mg, 0,189 mmol), acetato de cobre (I) (12 mg, 0,095 mmol), 8-hidroxiquinolina (11 mg, 0,076 mmol) y  $K_2CO_3$  (26 mg, 0,189 mmol) en DMA anhidra (1,9 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-(4'-clorofenil)benzofurano como un aceite amarillo (30 mg, 69%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,81-7,77 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 151,3, 143,0, 132,9, 130,6, 129,0, 128,7, 128,1, 127,6, 124,8, 119,6, 118,9; IR (film) 2930, 1792, 1684, 1655, 1576, 1550, 1489, 1448; EM (m/z) (%) 231 (M+2, 23), 230 (M+1, 41), 229 (M $^+$ , 69), 228 (100); EMAR Calculado para  $C_{14}H_{10}ClO$  229,0426; encontrado, 229,0411.

15

20

#### 25 Ejemplo 8 Preparación del 3-(4'-metoxifenil)benzofurano

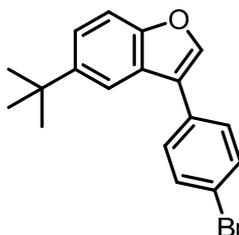


En un matraz de fondo redondo se mezcló 4-metoxifenil-2-hidroxiacetofenona (50 mg, 0,219 mmol), acetato de cobre (I) (13 mg, 0,109 mmol), 8-hidroxiquinolina (13 mg, 0,088 mmol) y  $K_2CO_3$  (30 mg, 0,219 mmol) en DMA anhidra (2,2 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-(4'-metoxifenil)benzofurano como un aceite amarillo (38 mg, 71%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,83-7,80 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 3H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 2H), 3,87 (s, 3H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 160,6, 156,4, 142,4, 129,7, 126,3, 124,7, 123,5, 122,3, 121,3, 114,8, 111,5, 55,8; IR (film) 2921, 2835, 1798, 1740, 1696, 1666, 1596, 1504, 1453; EM (m/z) (%) 226 (M+1, 12), 225 (M $^+$ , 74), 224 (100); EMAR Calculado para  $C_{15}H_{13}O_2$  225,0916; encontrado, 225,0923.

30

35

#### 40 Ejemplo 9 Preparación del 3-(4'-bromofenil)-5-tert-butylbenzofurano

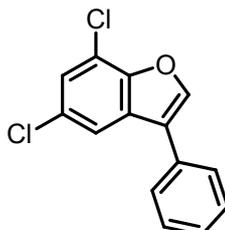


40

En un matraz de fondo redondo se mezcló 4-bromofenil-5-tert-butyl-2-hidroxiacetofenona (50 mg, 0,174

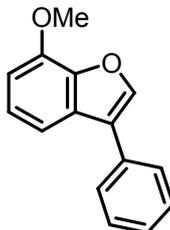
mmol), acetato de cobre (I) (11 mg, 0,087 mmol), 8-hidroxiquinolina (10 mg, 0,070 mmol) y  $K_2CO_3$  (24 mg, 0,174 mmol) en DMA anhidra (1,7ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 3-(4'-bromofenil)-5-tert-butilbenzofurano como un aceite amarillo (43 mg, 74%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, 1H,  $J=8,6$  Hz), 7,63-7,60 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 4H), 1,39 (s, 9H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 154,0, 146,4, 141,6, 132,1, 129,1, 124,4, 122,8, 121,5, 121,3, 121,1, 116,0, 111,2, 34,9, 31,9, 29,7; IR (film) 2962, 1806, 1631, 1486, 1393, 1363; EM (m/z) (%) 330 (M+1, 100), 329 (M $^+$ , 39), 331 (35), 313 (56), 250 (64); EMAR Calculado para  $C_{18}H_{18}BrO$  329,0541; encontrado, 329,0529.

#### 10 Ejemplo 10 Preparación del 5,7-cloro-3-fenilbenzofurano



15 En un matraz de fondo redondo se mezcló 3,5-cloro-2-hidroxibenzofenona (50 mg, 0,187 mmol), acetato de cobre (I) (11 mg, 0,093 mmol), 8-hidroxiquinolina (11 mg, 0,075 mmol) y  $K_2CO_3$  (26 mg, 0,187 mmol) en DMA anhidra (1,9 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 5,7-cloro-3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (47 mg, 93%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, 2H,  $J=19$  Hz), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,50 (t, 2H,  $J=7,7$  Hz), 7,43 (d, 1H,  $J=7,6$  Hz), 7,38 (d, 1H,  $J=1,8$  Hz); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 151,3, 143,0, 132,9, 130,6, 129,2, 129,0, 128,7, 128,1, 127,6, 124,8, 119,6, 118,9; IR (film) 2926, 1615, 1596, 1570, 1455; EM (m/z) (%) 265 (M+2, 52), 264 (M+1, 71), 263 (M $^+$ , 83), 262 (100); EMAR Calculado para  $C_{14}H_9Cl_2O$  263,0030; encontrado, 263,0034.

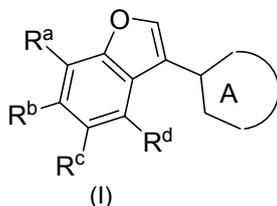
#### 25 Ejemplo 11 Preparación del 7-metoxi-3-fenilbenzofurano



30 En un matraz de fondo redondo se mezcló 2-hidroxi-3-metoxibenzofenona (100 mg, 0,438 mmol), acetato de cobre (I) (27 mg, 0,219 mmol), 8-hidroxiquinolina (25 mg, 0,175 mmol) y  $K_2CO_3$  (60 mg, 0,438 mmol) en DMA anhidra (4,3 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de oxígeno. Se calentó la mezcla a 140 °C durante 24 horas, manteniendo en todo momento una agitación vigorosa. Tras las etapas de elaboración y purificación descritas en el ejemplo 1.1 se obtuvo el 7-metoxi-3-fenilbenzofurano como un aceite amarillo (52 mg, 53%). RMN- $^1H$  ( $\delta$ , ppm) 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, 2H,  $J=8,0$  Hz), 7,50-7,35 (m, 5H), 6,87 (d, 1H,  $J=7,4$  Hz), 4,05 (s, 3H); RMN- $^{13}C$  ( $\delta$ , ppm) 145,7, 145,2, 141,4, 132,0, 128,9, 128,2, 127,5, 127,4, 123,7, 122,6, 112,7, 106,6, 56,1; IR (film) 2926, 2830, 1790, 1750, 1696, 1666, 1596, 1589, 1499; EM (m/z) (%) 225 (M $^+$ , 83), 224 (100); EMAR Calculado para  $C_{15}H_{13}O_2$  225,0909; encontrado, 225,0916.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I):



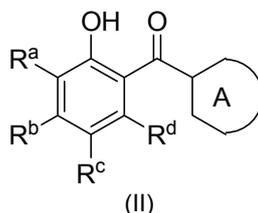
5

donde el sustituyente  se selecciona entre un grupo arilo y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, alcoxi, halógeno e hidroxilo;

10

y donde los sustituyentes  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , y  $R^d$  iguales o diferentes entre sí, se seleccionan entre hidrógeno, alquilo, alcoxi y halógeno;

que comprende tratar un derivado 2-hidroxiarilcetona de fórmula general (II)

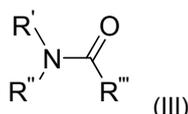


15

donde los sustituyentes  y  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ , y  $R^d$  tienen el mismo significado definido para el compuesto de fórmula general (I);

20

con oxígeno molecular a presión atmosférica, en presencia de un compuesto de cobre, de un derivado de quinolina y de una base empleando un disolvente de fórmula general (III)



25

donde los sustituyentes  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  son alquilo, iguales o distintos entre sí, opcionalmente, en forma de uno de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diastereoisómeros, un racemato o en forma de una mezcla de por lo menos dos de los estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diastereoisómeros en cualquier proporción en la mezcla o una sal correspondiente de los mismos o un solvato correspondiente de los mismos.

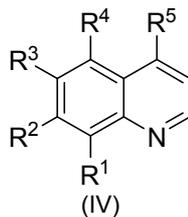
30

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de cobre se selecciona del grupo formado por sales de Cu (I), sales de Cu (II) y sus mezclas.

35

3. Procedimiento según la reivindicación anterior en el que dicha sal de cobre, se selecciona del grupo formado por acetato de Cu (I), acetato de Cu (II), ioduro de cobre (I), cloruro de Cu (II) y sus mezclas.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el derivado de quinolina es un compuesto de fórmula (IV)



- 5 en el que los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ , iguales o distintos entre sí, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, amino, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi y carboxi.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el derivado de quinolina es 8-hidroxiquinolina.
- 10 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la base es un carbonato de metal alcalino.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones en el que el disolvente de fórmula (III) es dimetil formamida o dimetilacetamida, preferentemente anhidro.
- 15 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones en el que se utiliza una de las siguientes combinaciones de sal de cobre y disolvente:
- (i) acetato de cobre (I) y dimetilformamida;
  - (ii) acetato de cobre (II) dihidrato y dimetilacetamida; o
  - (iii) acetato de cobre (I) y dimetilacetamida.
- 20 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones en el que se utiliza una cantidad del compuesto de cobre igual o superior a un 10 % molar con respecto a los moles del compuesto de fórmula general (II).
- 25 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones en el que se utiliza como base carbonato potásico y como compuesto de fórmula (IV) 8-hidroxiquinolina.
11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones en el que la cantidad de base es igual o superior a 0,8 equivalentes con respecto a cantidad del compuesto de fórmula general (II) de partida.
- 30 12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones en el que la cantidad de compuesto de fórmula general (IV) está comprendida entre 0,2 y 1 equivalentes con respecto a la cantidad compuesto de fórmula general (II) de partida.
- 35 13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se utiliza entre 9 ml y 11 ml de dimetilacetamida por cada milimol de compuesto de fórmula general (II) de partida.
14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción está comprendida entre 120°C y 160°C, preferentemente es 140 °C.
- 40 15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el compuesto de fórmula general (I) obtenido es uno de los siguientes compuestos:
- [1] 3-fenilbenzofurano
  - [2] 5-cloro-3-fenilbenzofurano
  - [3] 5-bromo-3-fenilbenzofurano
  - [4] 5-tert-butil-3-fenilbenzofurano
  - [5] 1-fenil-1*H*-pirazol-4-il-benzofurano
  - [6] 3-(4'-clorofenil)-5-fluorobenzofurano
  - [7] 3-(4'-clorofenil)benzofurano
  - [8] 3-(4'-metoxifenil)benzofurano
  - [9] 3-(4'-bromofenil)-5-tert-butilbenzofurano
  - [10] 5,7-cloro-3-fenilbenzofurano
  - [11] 7-metoxi-3-fenilbenzofurano
- 45
- 50



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201130229

②② Fecha de presentación de la solicitud: 22.02.2011

③② Fecha de prioridad:

### INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D307/79** (2006.01)  
**C07D405/04** (2006.01)

#### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 7473786 B1 (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS) 06.01.2009, columnas 2,3.	1-15

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
13.12.2011

Examinador  
M. P. Fernández Fernández

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 13.12.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-15	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 7473786 B1 (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS)	06.01.2009

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a un procedimiento catalítico para la síntesis de derivados 3-arilbenzofurano de fórmula general (I) (reivindicación 1) que comprende tratar un derivado de 2-hidroxiarilcetonas de fórmula (II) (reivindicación 1) con oxígeno molecular en presencia de sales de Cu (I) y/o Cu(II) (reivindicación 2), de un derivado de quinolina de fórmula (IV) (reivindicación 4), en concreto 8-hidroxiquinolina y en presencia también de una base tal como un carbonato de metal alcalino (reivindicación 6). El disolvente que se utiliza es una amida de fórmula (III) (ver reivindicación 1) como dimetilformamida o dimetilacetamida. La reacción que se produce es una ciclación intramolecular de las 2-hidroxiarilcetonas de fórmula (II).

El documento D1 divulga (ver columnas 2 y 3) la utilización de un catalizador de Cu(I) para la síntesis de 2-aril benzo[b]furanos por acoplamiento de arilacetilenos y fenoles (ver figuras la y lb de D1). Aunque en ambos casos se trata de utilizar catalizadores de Cu con objeto de evitar los catalizadores de paladio, en D1 se persigue obtener los 2-aril derivados y en la solicitud los 3-aril, siendo los productos de partida en D1 totalmente distintos a los propuestos en la solicitud. En consecuencia se aprecia novedad y actividad inventiva en la invención de la solicitud puesto que el procedimiento de síntesis y la elección de los productos de partida dependerán de la posición de los sustituyentes en el producto final.

Por consiguiente, las reivindicaciones 1-15 de la solicitud cumplen los requerimientos de novedad y actividad inventiva previstos en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.