

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 943**

51 Int. Cl.:

C07D 307/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2004 E 04801395 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 1699772**

54 Título: **Proceso para la preparación de N-alquil-2(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofuranos y compuestos intermedios de los mismos**

30 Prioridad:

24.12.2003 FR 0315398

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.04.2013

73 Titular/es:

**CLARIANT SPECIALTY FINE CHEMICALS
(FRANCE) (100.0%)
Rue du Flottage, BP 1
60350 Trosly Breuil, FR**

72 Inventor/es:

**SHOUTTEETEN, ALAIN;
BLEGER, FRANÇOIS;
MORDACQ, FRANÇOISE y
PIRON, JÉRÔME**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 400 943 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de N-alkuil-2(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofuranos y compuestos intermedios de los mismos

5 La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de 2-(n-alkuil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzofuranos y compuestos intermedios para su implementación.

Existe siempre una búsqueda de rutas alternativas para la preparación de 2-(n-alkuil)-2-(4-hidroxibenzoil)benzofuranos y en particular de 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, un compuesto intermedio para el fármaco antiarrítmico dronedarona.

10 EP 471 609 A, WO 99/58519 A, US 3.983.345, WO 96/05190 y Powers, "Chemistry and Antibacterial Activity of Nitrobenzofurans", Journal of Medicinal Chemistry, 1976, (19), 1, páginas 57 y siguientes, describen benzofuranos sustituidos en posición 3 y métodos para su preparación.

En FR-A-2.665.444, se prepara 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano por la reacción de 2-(n-butil)-5-nitrobenzofurano (NBBF) con cloruro de anisoilo en presencia de tetracloruro de estaño en dicloroetano y seguidamente reacción con cloruro de aluminio en dicloroetano.

15 El problema principal de esta síntesis es el uso de ácido p-anísico o su cloruro de ácido, que son sustancias reaccionantes caras.

Además, NBBF puede prepararse a partir de 2-cumaranona, de acuerdo con la técnica expuesta en FR-A-2.803.846, o de 2-hidroxibenzaldehído.

20 De acuerdo con FR-A-2.803.846, NBBF puede obtenerse por reacción de 2-cumaranona con anhídrido pentanoico y una sal de ácido pentanoico para producir una mezcla de tautómeros (3-(1-hidroxipentilideno)-5-nitro-3H-benzofuran-2-ona y 3-pentanoil-5-nitro-3H-benzofuran-2-ona) que se somete a la acción de ácido sulfúrico al 40% en ácido acético para producir el NBBF esperado.

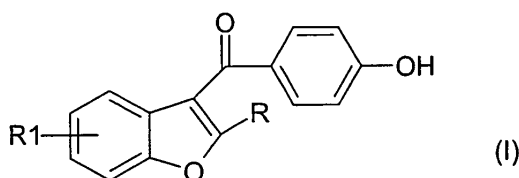
25 Por consiguiente, sería deseable disponer de un proceso para la preparación de 2-(n-alkuil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzofuranos y particularmente de 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano que tenga un rendimiento satisfactorio, que sea sencillo de realizar y que dé como resultado un producto de pureza satisfactoria.

El caso es que, después de extensas investigaciones, la Sociedad Solicitante ha descubierto con sorpresa que la reacción de compuestos de 3-(1-hidroxi-alkilideno)-3H-benzofuran-2-ona o sus formas cetónicas tautómeras 3-alkanoil-3H-benzofuran-2-onas en presencia de un catalizador ácido concentrado promueve la formación de 2-(n-alkuil)-3-carboxibenzoilbenzofuranos.

30 Otro componente sorprendente de esta ruta de síntesis es la reacción selectiva en la posición para de un fenol-éter, insustituído en las posiciones 2 y 6, en una reacción Friedel-Crafts, que hace posible obtener esencialmente un derivado 4-alkoxi y muy poco del derivado 2-alkoxi.

35 Esta característica distintiva hace posible llevar a cabo la etapa de desalkilación sobre la mezcla del derivado 4-alkoxi y del derivado 2-alkoxi sin tener que realizar una separación preliminar y obtener el producto deseado con rendimiento y pureza satisfactorios.

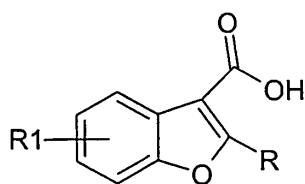
Por esta razón, una materia que constituye el objeto de la presente solicitud es un proceso para la preparación de un 2-(n-alkuil)-3-(4-hidroxibenzoil)benzofurano de fórmula (I)



40 en la cual R representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 5 átomos de carbono y R1 representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 3 átomos de carbono, un radical alcoxil lineal o ramificado que incluye de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un radical nitro,

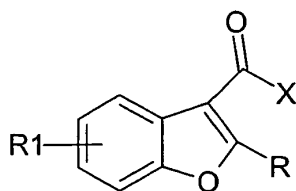
en el cual

a) un 2-alkuil-3-carboxibenzoilbenzofurano de fórmula (II)



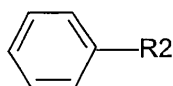
(II)

en la cual R y R1 tienen los significados ya indicados, se hace reaccionar con un agente de halogenación para producir el compuesto de fórmula (III)



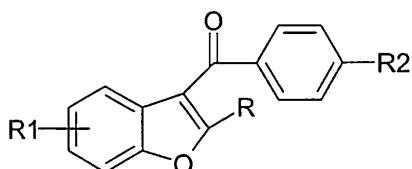
(III)

- 5 en la cual X representa un átomo de halógeno y R y R1 tiene los significados ya indicados,
b) el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar luego con un alquil-fenil-éter de fórmula

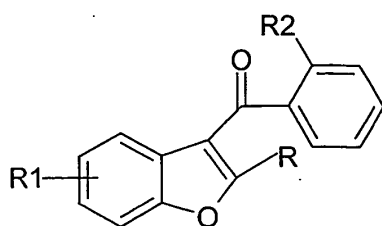


en la cual R2 representa un radical alcoxi lineal o ramificado que incluye de 1 a 5 átomos de carbono,

- 10 en presencia de un ácido de Lewis, para producir una mezcla de 2-alkil-3-(4-alcoxibenzoil)benzofurano de fórmula (IV) y de 2-alkil-3-(2-alcoxibenzoil)benzofurano de fórmula (IVa)



(IV)



(IVa)

en las cuales R, R1 y R2 tienen los significados ya indicados,

- 15 c) y la mezcla se somete a una reacción de desalquilación para obtener el producto de fórmula (I), que se aísla, en caso deseado.

- 20 En la fórmula (I) y en lo que sigue, la expresión "radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 3 átomos de carbono" representa, por ejemplo, un radical propilo, etilo, o metilo. La expresión "radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 5 átomos de carbono" representa, por ejemplo, un radical n-pentilo, n-propilo o etilo, preferiblemente un radical n-butilo. La expresión "radical alcoxi lineal o ramificado que incluye de 1 a 5 átomos de carbono" representa, por ejemplo, un radical propoxi o etoxi, preferiblemente un radical metoxi. La expresión "átomo de halógeno" o "el sustituyente X" representa, por ejemplo, un átomo de yodo o de bromo, preferiblemente un átomo de cloro.

El sistema de anillos de benzofurano puede comprender 4 radicales R1, preferiblemente 2 radicales R1 y particularmente un solo radical R1.

El radical R1 está situado preferiblemente en la posición 5 ó 7, y particularmente en la posición 5.

Como agente de halogenación, puede hacerse uso, por ejemplo, de tricloruro de fósforo PCl_3 , pentacloruro de fósforo PCl_5 , oxiclорuro de fósforo POCl_3 , cloruro de oxalilo $(\text{COCl})_2$, fosgeno COCl_2 y, particularmente, cloruro de tionilo SOCl_2 .

- 5 En condiciones preferidas para implementación de la invención, la cantidad de agente de halogenación empleada es tal que la ratio molar agente de halogenación/compuesto de fórmula (II) tiene un valor de 1 a 5, preferiblemente de 1,1 a 2.

En otras condiciones preferidas para implementación de la invención, la reacción de halogenación tiene lugar a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del medio de reacción.

- 10 En otras condiciones preferidas adicionales para implementación de la invención, la reacción del 2-alkil-3-carboxibenzofurano de fórmula (II) con el agente de halogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que es ventajosamente un hidrocarburo halogenado alifático y/o aromático, particularmente clorobenceno, o un alkil-fenil-éter, particularmente anisol.

- 15 En condiciones preferidas para implementación de la invención, la cantidad de alkil-fenil-éter empleada es tal que la ratio molar alkil-fenil-éter/compuesto de fórmula (III) está comprendida entre 1 y 10, preferiblemente entre 1 y 2, siendo en particular igual a aproximadamente 1,2.

En otras condiciones preferidas para implementación de la invención, la temperatura de la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y el alkil-fenil-éter está comprendida entre 5°C y la temperatura ambiente, preferiblemente entre 0°C y 5°C .

- 20 Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un disolvente orgánico que es preferiblemente un hidrocarburo halogenado alifático y/o aromático, particularmente clorobenceno, o un alkil-fenil-éter, particularmente anisol.

- 25 El ácido de Lewis utilizado en la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y el alkil-fenil-éter puede ser, por ejemplo, un haluro de aluminio, un haluro de boro, un haluro de titanio, un haluro de estaño, un haluro de bismuto o un haluro de hierro, y preferiblemente cloruro de aluminio.

En condiciones preferidas para implementación de la invención, la cantidad de ácido de Lewis empleada es tal que la ratio molar ácido de Lewis/compuesto de fórmula (III) está comprendida entre 1 y 10, preferiblemente entre 1 y 1,5, siendo en particular igual a aproximadamente 1,2.

- 30 En la realización de la desalquilación puede hacerse uso, por ejemplo, de las técnicas descritas en Greene, T. W., Protective Groups in Organic Synthesis, capítulo 3, John Wiley and Sons, Nueva York, 3ª edición, 1999, páginas 250-254.

Como agente de desalquilación, se hace uso preferiblemente de hidrocлoruro de piridina, ácido yonhídrico o ácido bromhídrico y, en particular, el calentamiento se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis.

- 35 El ácido de Lewis utilizado en la reacción de desalquilación puede ser, por ejemplo, un haluro de aluminio, un haluro de boro, un haluro de titanio, un haluro de estaño, un haluro de bismuto o un haluro de hierro, y preferiblemente cloruro de aluminio.

En condiciones preferidas para implementación de la invención, la cantidad de ácido de Lewis empleada en la etapa de desalquilación es tal que la ratio molar ácido Lewis/compuesto de fórmula (IV) y (IVa) está comprendida entre 1 y 10, preferiblemente entre 2 y 5, siendo en particular igual a aproximadamente 3.

- 40 La temperatura de calentamiento en la etapa de desalquilación puede estar comprendida entre 40°C y 100°C , preferiblemente entre 50°C y 65°C .

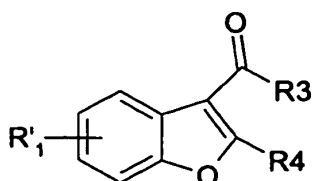
La desalquilación se lleva a cabo en particular en presencia de un disolvente orgánico, que es preferiblemente un hidrocarburo halogenado alifático y/o aromático, más particularmente clorobenceno.

- 45 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por tratamiento de compuestos de 3-(1-hidroalquilideno)-3H-benzofuran-2-ona o sus formas cetónicas tautómeras 3-alkanoil-3H-benzofuran-2-ona utilizando un catalizador ácido en solución acuosa concentrada a 80 hasta 95%, por ejemplo utilizando ácido sulfúrico concentrado de 90%, preferiblemente en un ácido carboxílico y en particular en ácido acético.

- 50 Los compuestos intermedios de fórmulas (II) y (III) tienen propiedades muy ventajosas. Los mismos dan como resultado fácilmente, por una reacción Friedel-Crafts, esencialmente un derivado 4-alkoxi y una cantidad muy pequeña de derivado 2-alkoxi, generalmente en una ratio de 95/5 a 97/3.

Esta propiedad inesperada hace posible llevar a cabo la etapa de desalquilación sobre la mezcla del derivado 4-alcoxi y el derivado 2-alcoxi sin tener que realizar una separación preliminar, y obtener por consiguiente el producto deseado con rendimiento y pureza satisfactorios.

Por esta razón, otra materia objeto de la presente solicitud es un compuesto de fórmula (V)



(V)

5

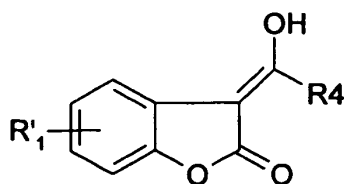
en la cual R3 representa un radical hidroxilo o, preferiblemente, tiene el significado de X, R4 representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye 2 a 5 átomos de carbono, y R'1 representa un radical nitro.

La expresión "radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 2 a 5 átomos de carbono" representa, por ejemplo, un radical etilo, n-propilo o pentilo, y preferiblemente un radical n-butilo.

10 El sistema de anillos de benzofurano puede comprender 2 radicales R'1, y preferiblemente un solo radical R'1.

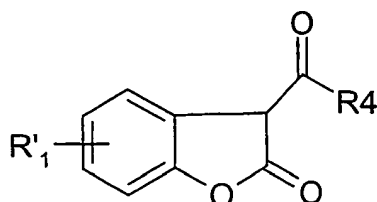
El radical R'1 está situado preferiblemente en la posición 5 ó 7, y particularmente en la posición 5.

Los 2-(n-alquil)-3-carboxibenzofuranos de fórmula (II) se pueden preparar por un proceso que se caracteriza porque una 3-(1-hidroxi)alquilideno)-3H-benzofuran-2-ona de fórmula (VI):



(VI)

15 o su forma tautómera cetónica 3-alcanoil-3H-benzofuran-2-ona de fórmula (VII):



(VII)

20

en la cual R4 tiene el significado ya indicado y R'1 tiene el significado ya indicado, se trata por calentamiento, preferiblemente en un ácido carboxílico, en particular en ácido acético, y con un catalizador ácido en una solución acuosa concentrada hasta al menos 80% en peso, preferiblemente entre 80% y 95% en peso, por ejemplo un ácido de Brønsted, tal como ácido clorhídrico y particularmente ácido sulfúrico, hasta entre 80% y 95% en peso, en particular de concentración 90%, y porque finalmente se aísla el producto esperado de fórmula (II).

La reacción puede llevarse a cabo a la presión atmosférica o bajo presión.

25

Las condiciones preferidas para implementación del proceso que se han descrito arriba son aplicables también a las otras materias que constituyen el objeto de la invención arriba identificadas, en particular a los compuestos de fórmula (V).

Los ejemplos siguientes ilustran la presente solicitud de patente.

EJEMPLO 1

Preparación de 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

Etapa A

Se cargan 133 g de 2-(n-butil)-3-carboxi-5-nitrobenzofurano, con agitación y en atmósfera anhidra, en un reactor que comprende 400 g de clorobenceno.

5 Después de haber llevado la mezcla a una temperatura comprendida en la región de 80°C, se añaden 108 g de cloruro de tionilo durante aproximadamente 20 minutos y después de ello se mantiene el medio de reacción a una temperatura comprendida en la región de 80°C con agitación durante 9 horas.

El exceso de cloruro de tionilo y una porción del clorobenceno se separan por destilación a vacío sin que la temperatura en la vasija de reacción exceda de 80°C.

10 Después de separar por destilación 150 g de la mezcla, la solución de cloruro de ácido (aproximadamente 360 g) se enfría y se utiliza como tal en la etapa siguiente.

Etapa B

Se introducen 350 g de clorobenceno y 80 g de cloruro de aluminio en otro reactor, que se enfría luego a una temperatura comprendida en la región de 0°C.

15 Se añaden 61 g de anisol a esta temperatura durante 15 minutos y después de ello se añade la solución de cloruro de ácido de la etapa A durante aproximadamente 1 hora mientras se mantiene la temperatura del medio de reacción por debajo de 5°C.

Se deja que la temperatura aumente hasta aproximadamente 20°C durante aproximadamente 1 hora.

20 Después de agitar a la temperatura ambiente durante 3 horas, se determina cuantitativamente la formación de 171 g de 2-(n-butil)-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 4 g de 2-(n-butil)-3-(2-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) con calibración externa.

Etapa C

Se añaden 680 g de clorobenceno y 120 g de cloruro de aluminio y se calienta el medio de reacción a 60°C durante 7 horas.

25 El medio se hidroliza subsiguientemente con 400 g de agua. Se deja que tenga lugar la separación por decantación a una temperatura comprendida en la región de 60°C, y se extrae 3 veces la fase orgánica con 600 g de agua a 60°C.

La fase orgánica resultante se seca por destilación azeotrópica a presión reducida a 60°C.

Se deja enfriar el medio a la temperatura ambiente y se mantiene luego a 3°C durante 2 horas.

El producto sólido se separa por filtración y se lava luego con 360 g de clorobenceno.

30 Después de secado a presión reducida hasta peso constante, se obtienen 138,5 g de 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano en forma de un sólido de color beige grisáceo que tiene una pureza de 99,5% por acidimetría.

35 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0,8 (t, J = 7,6 Hz, 3H); δ 1,3 (s, J = 7,6 Hz, 2H); δ 1,7 (q, J = 7,6 Hz, 2H); δ 2,8 (t, J = 7,6 Hz, 2H); δ 5,5 (s, 1H); δ 7,7 Y 6,9 (sistema AB, $J_{AB} = 7$ Hz, 4H); δ 7,5 (d, J = 9 Hz, 1H); δ 8,15 (dd, J = 2,4 Hz, J = 9 Hz, 1H); δ 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Preparación de 2-(n-butil)-3-carboxi-5-nitrobenzofurano

El 2-(n-butil)-3-carboxi-5-nitrobenzofurano de partida se puede preparar de la manera siguiente:

Se cargan 263 g de 3-(1-hidroxipentilideno)-5-nitro-3H-benzofuran-2-ona, 480 g de ácido acético y 190 g de ácido sulfúrico concentrado de 90% en un matraz de fondo redondo con tres bocas.

40 La mezcla se lleva a reflujo durante 2 horas con agitación, encontrándose la temperatura interna en la región de 127-128°C.

El medio de reacción se enfría hasta la región de 10°C y el precipitado se separa luego por filtración.

El sólido obtenido se lava con 10 g de ácido acético y a continuación con 300 g de agua.

45 Después del secado, se obtienen 202,5 g de un producto de color beige, cuyo ensayo por acidimetría arroja una pureza de 99%.

Punto de fusión: 207°C (DSC, Mettler 2673, 3°C/min)

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 0,90 (t, J = 7,6 Hz, 3H); δ 1,30 (m, 2H); δ 1,70 (m, 2H); δ 3,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H); δ 7,83 (d, J = 9Hz, 1H); δ 8,20 (dd, J = 2,5 Hz, J = 9 Hz, 1H); δ 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 2

5 Preparación de 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano

Etapa A

Se cargan 56 g de 2-(n-butil)-3-carboxi-5-nitrobenzofurano, con agitación y en atmósfera anhidra, en un reactor que comprende 116 g de anisol.

10 Después de haber llevado la mixtura a una temperatura comprendida en la región de 80°C, se añaden 28 g de cloruro de tionilo durante aproximadamente 20 minutos y se mantiene luego el medio de reacción a una temperatura comprendida en la región de 80°C durante 3 horas con agitación.

El exceso de cloruro de tionilo y una porción del anisol se separan por destilación a presión reducida sin que la temperatura en el recipiente de destilación exceda de 80°C.

15 Después de separar por destilación 6 g de la mixtura, se enfría la solución de cloruro de ácido (aproximadamente 170 g).

Etapa B

20 Se introducen 80 g de anisol en otro reactor, se enfrían a aproximadamente 0°C, se añaden luego 34 g de cloruro de aluminio y se añade la solución de cloruro de ácido que antecede, enfriada a 0°C, durante aproximadamente 1 hora con agitación sin que la temperatura del medio de reacción sobrepase 5°C, después de lo cual se deja que el medio de reacción vuelva a la temperatura ambiente.

Después de agitar a esta temperatura durante 1 hora, la formación de 71 g de 2-(n-butil)-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y 2,4 g de 2-(n-butil)-3-(2-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano se determina cuantitativamente por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) con calibración externa.

Etapa C

25 La suspensión se destila a 40 mm de mercurio, a fin de mantener la temperatura del medio de reacción por debajo de 65°C. Después de separar por destilación 130 g de anisol, el residuo se recoge en 550 g de clorobenceno, se añaden luego 69 g de cloruro de aluminio y se lleva el medio de reacción a una temperatura comprendida en la región de 60°C con agitación.

30 Después de 7 horas a esta temperatura, se hidroliza el medio con 170 g de agua mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 60°C y luego, después de separación por decantación, se lava 3 veces la fase orgánica con 250 g de agua a una temperatura comprendida en la región de 60°C.

El análisis HPLC de la fase orgánica resultante muestra la formación de 66,4 g de 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano y de 2,3 g de 2-(n-butil)-3-(2-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano.

35 Procediendo de igual manera que en el Ejemplo 2, se recuperan 53,8 g de 2-(n-butil)-3-(4-hidroxibenzoil)-5-nitrobenzofurano, producto que tiene una pureza de 99,4% por acidimetría.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-(n-butil)-3-clorocarbonil-5-nitrobenzofurano

Se cargan 133 g de 2-(n-butil)-3-carboxi-5-nitrobenzofurano, con agitación y en atmósfera anhidra, en un reactor que contiene 400 g de clorobenceno.

40 Después de haber llevado la mixtura a una temperatura comprendida en la región de 80°C, se añaden 108 g de cloruro de tionilo durante aproximadamente 20 minutos, y el medio de reacción se mantiene luego a una temperatura comprendida en la región de 80°C durante 9 horas con agitación.

El exceso de cloruro de tionilo y una porción de clorobenceno se separan por destilación a vacío sin que la temperatura en la vasija de reacción exceda de 80°C.

45 Después de separar por destilación 150 g de mixtura, la solución de cloruro de ácido (aproximadamente 160 g) se enfría.

Se añaden 850 g de n-heptano con agitación y la mixtura de reacción se enfría a 0°C durante 1 hora. El precipitado obtenido se separa por filtración, se lava con 1 litro de n-heptano y se seca luego a vacío en ausencia de humedad.

ES 2 400 943 T3

Se obtienen 85 g del cloruro de ácido esperado.

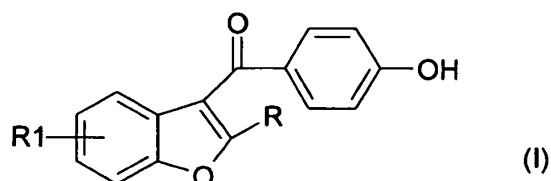
Punto de fusión: 66,2°C (DSC, Mettler 2673, 5°C/min).

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H); δ 1,45 (m, J = 7,6 Hz, 2H); δ 1,8 (m, J = 7,6 Hz, 2H); δ 3,23 (t, J = 7,6 Hz, 2H); δ 7,6 (d, J = 9,1 Hz, 1H); δ 8,3 (dd, J1 = 9,1 Hz, J2 = 2,3 Hz, 1H); δ 9,0 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

5

REIVINDICACIONES

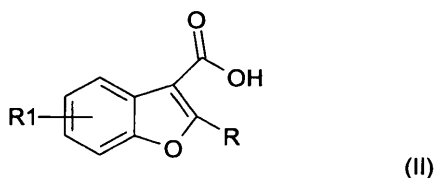
1. Proceso para la preparación de 2-(n-alkuil)-3-(4-hidroxi-benzoil)-benzofurano de fórmula (I)



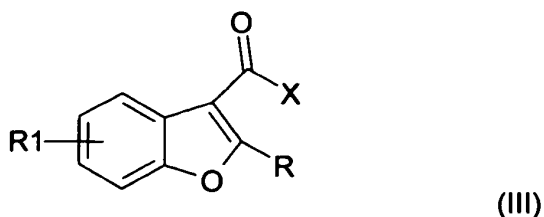
- 5 en la cual R representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 5 átomos de carbono y R1 representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 1 a 3 átomos de carbono, un radical alcoxi lineal o ramificado que incluye de 1 a 3 átomos de carbono, un átomo de halógeno o un radical nitro,

en el cual

- a) un 2-alkuil-3-carboxibenzofurano de fórmula (II)

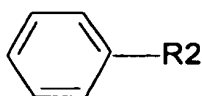


- 10 en la cual R y R1 tienen los significados ya indicados, se hace reaccionar con un agente de halogenación para producir un compuesto de fórmula (III)

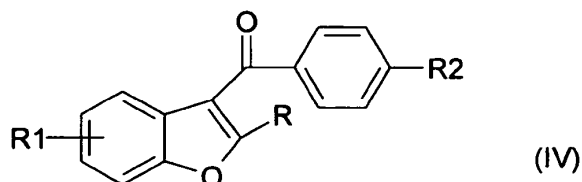


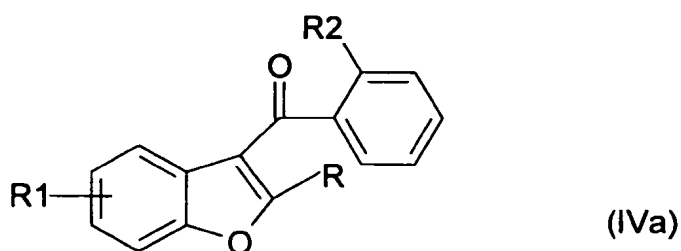
en la cual X representa un átomo de halógeno y R y R1 tienen los significados ya indicados,

- b) el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar luego con un alquil-fenil-éter de fórmula



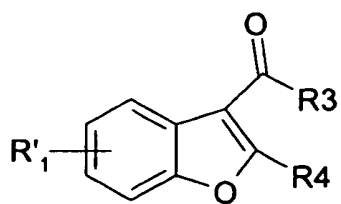
- 15 en la cual R2 representa un radical alcoxi lineal o ramificado que incluye de 1 a 5 átomos de carbono, en presencia de un ácido de Lewis, para producir una mezcla de 2-alkuil-3-(4-alcoxi-benzoil)-benzofurano de fórmula (IV) y de 2-alkuil-3-(2-alcoxi-benzoil)-benzofurano de fórmula (IVa)





en las cuales R, R1 y R2 tienen los significados ya indicados,

- c) y la mixtura se somete a una reacción de desalquilación para obtener el producto de fórmula (I), que se aísla, en caso deseado.
- 5 2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente de halogenación se selecciona entre tricloruro de fósforo PCl_3 , pentacloruro de fósforo PCl_5 , oxiclorigo de fósforo POCl_3 , cloruro de oxalilo $(\text{COCl})_2$, fosgeno COCl_2 y cloruro de tionilo SOCl_2 .
3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque la cantidad de agente de halogenación empleada es tal que la ratio molar agente de halogenación/compuesto de fórmula (II) tiene un valor de 1 a 5.
- 10 4. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el alquil-fenil-éter es anisol.
5. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula (II) con el agente de halogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado de hidrocarburos halogenados alifáticos y/o aromáticos, y alquil-fenil-éteres.
- 15 6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado porque la reacción del compuesto de fórmula (II) con el agente de halogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que es anisol.
7. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la cantidad de alquil-fenil-éter empleada es tal que la ratio molar alquil-fenil-éter/compuesto de fórmula (III) es de 1 a 10.
8. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la temperatura de la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y el alquil-fenil-éter está comprendida entre -5°C y la temperatura ambiente.
- 20 9. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y el alquil-fenil-éter se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico que es un hidrocarburo halogenado alifático y/o aromático o un alquil-fenil-éter.
10. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el ácido de Lewis utilizado en la reacción entre el compuesto de fórmula (III) y el alquil-fenil-éter es un haluro de aluminio, un haluro de boro, un haluro de titanio, un haluro de estaño, un haluro de bismuto, un haluro de hierro o cloruro de aluminio, preferiblemente cloruro de aluminio.
- 25 11. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la cantidad de ácido de Lewis es tal que la ratio molar ácido de Lewis/compuesto de fórmula (III) es de 1 a 10.
12. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la desalquilación se lleva a cabo en condiciones calientes en presencia de un ácido de Lewis.
- 30 13. Proceso según la reivindicación 12, caracterizado porque el ácido de Lewis utilizado en la reacción de alquilación es un haluro de aluminio, un haluro de boro, un haluro de titanio, un haluro de estaño, un haluro de bismuto, un haluro de hierro o cloruro de aluminio.
14. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque la cantidad de ácido de Lewis empleada en la etapa de desalquilación es tal que la ratio molar ácido de Lewis/compuesto de fórmula (IV) y (IVa) es de 1 a 10.
- 35 15. Proceso según una de las reivindicaciones 12 a 14, caracterizado porque la temperatura de calentamiento en la etapa de desalquilación es de 40°C a 100°C .
16. Un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la cual R3 representa un radical hidroxilo o tiene el significado de X ya indicado en la reivindicación 1, R4 representa un radical alquilo lineal o ramificado que incluye de 2 a 5 átomos de carbono y R'1 representa un radical nitro.

- 5 17. Un compuesto según la reivindicación 16, caracterizado porque R'1 representa un radical nitro en la posición 5 y R4 representa un radical n-butilo.