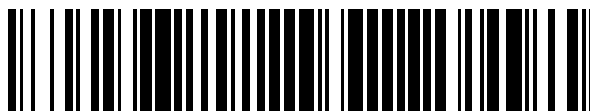


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 977**

51 Int. Cl.:

C07C 205/43 (2006.01)

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10724024 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 2435398**

54 Título: **Procedimiento para la producción de benzofuranos**

30 Prioridad:

27.05.2009 EP 09290395

22.09.2009 US 244550 P

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

09.04.2014

73 Titular/es:

SANOFI (100.0%)

54, rue La Boétie

75008 Paris, FR

72 Inventor/es:

KRETZSCHMAR, GERHARD;

KRAFT, VOLKER;

OLPP, THOMAS y

ROSSEN, KAI

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 453 977 T3

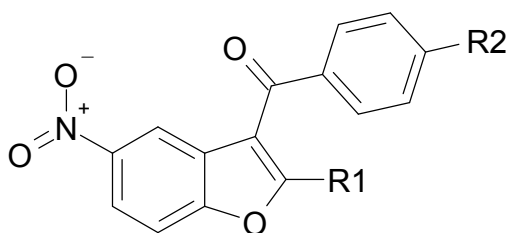
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

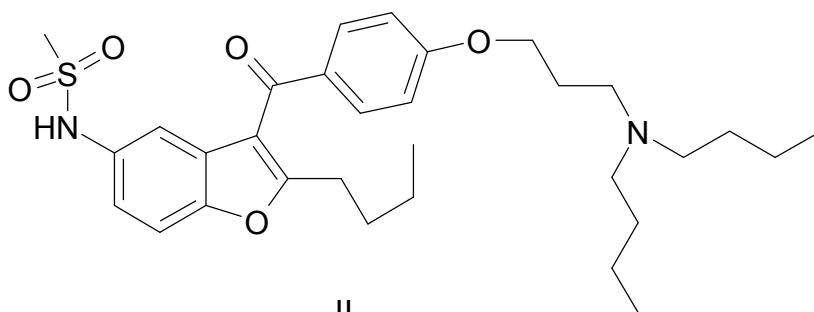
Procedimiento para la producción de benzofuranos

- 5 Un procedimiento para la producción de 2-alkil-3-aroil-5-nitrobenzofuranos por acilación de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aryl-etanonas y posterior tratamiento de los ésteres con combinaciones de bases y ácidos protónicos o ácidos de Lewis. Este procedimiento puede utilizarse para la producción de Dronedarona. Además, se proporcionan nuevos compuestos intermedios para la preparación de Dronedarona.
- 10 La presente invención se refiere a un procedimiento químico para la preparación de 2-alkil-3-aroil-5-nitrobenzofuranos de fórmula I y a su utilización como compuestos intermedios en la producción de fármacos. Por ejemplo, 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano de fórmula I, en la que R1 es n-butilo y R2 es OMe, (= compuesto del fórmula Ia) es un compuesto intermedio clave para la producción de N-(2-n-butil-3-{4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-benzoil}-benzofuran-5-il)-metan-sulfonamida de fórmula II (Dronedarona)

15

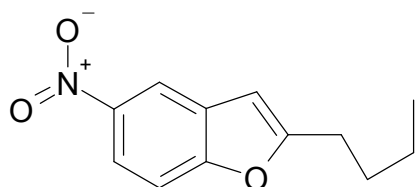


I

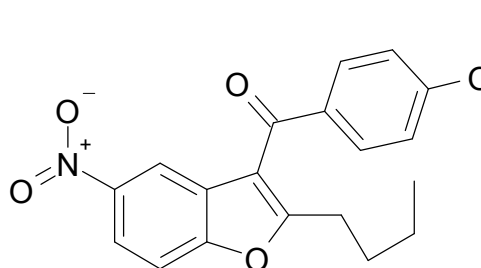


II

- 20 Dronedarona es un fármaco para el tratamiento de la arritmia (documento US 5.223.510) y varios métodos de la técnica anterior se dan a conocer para su preparación. Estos métodos conllevan procedimientos por etapas a través de numerosos compuestos intermedios, de los cuales dos ejemplos son 2-n-butil-5-nitrobenzofurano de fórmula III y 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano de fórmula Ia.



III



Ia

- 25 El compuesto intermedio de fórmula III se prepara por procedimientos en varias etapas a partir de 4-nitrofenol como se describe en el documento US 5.223.510 y H.R. Horton y D.E. Koshland, *J. Methods in Enzymology*, vol. 11, 556, (1967) o a partir de aldehído salicílico como se describe en los documentos WO 0128974 y WO 0129019.

El compuesto intermedio de fórmula la se prepara convencionalmente a partir del compuesto intermedio de fórmula III por benzoilación de Friedel Crafts con cloruro de anisoílo y ácidos Lewis de metal pesado, como tetracloruro de estaño o cloruro de hierro (III) como catalizadores en disolventes halogenados o no halogenados, según se describe en el documento WO 2007/140989 y otras referencias descritas en el mismo.

5

El documento WO 03/040120 A describe un procedimiento para la preparación de Dronedarona y para sintetizar compuestos intermedios de benzofurano, útiles para la producción de Dronedarona. El procedimiento descrito se basa en una reacción de cierre del anillo intramolecular entre un anión fenoxi y un bromuro secundario.

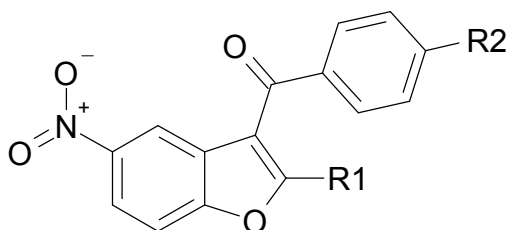
10 El documento WO 2009/044143 A describe un procedimiento para la síntesis de compuestos intermedios de benzofurano, útiles para la producción de Dronedarona. La etapa clave implica un compuesto intermedio de fenoxi-imino.

15 Un objeto de la presente invención consiste en proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de 2-alkil-3-aroil-5-nitro-benzofuranos de fórmula I partiendo ya sea de materiales disponibles en el mercado o de compuestos descritos ya en la bibliografía, que se preparan fácilmente a partir de materiales disponible en el mercado, utilizando reactivos y disolventes simples y compatibles con el medio ambiente, para proporcionar altos rendimientos generales y buena pureza de los productos.

20 El objetivo anterior se consigue de acuerdo con la presente invención - que, en un aspecto de la misma, proporciona un procedimiento para preparar un compuesto intermedio que conduce a Dronedarona - partiendo de compuestos disponibles en el mercado tales como 4-metoxiacetofenona, 4-benciloxiacetofenona, 4-cloroacetofenona, 4-bromoacetofenona, 4-fluoroacetofenona, 4-cloronitrofenol y cloruro de ácido valérico (cloruro de pentanoílo).

25

Un aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

según el método 1, en la que

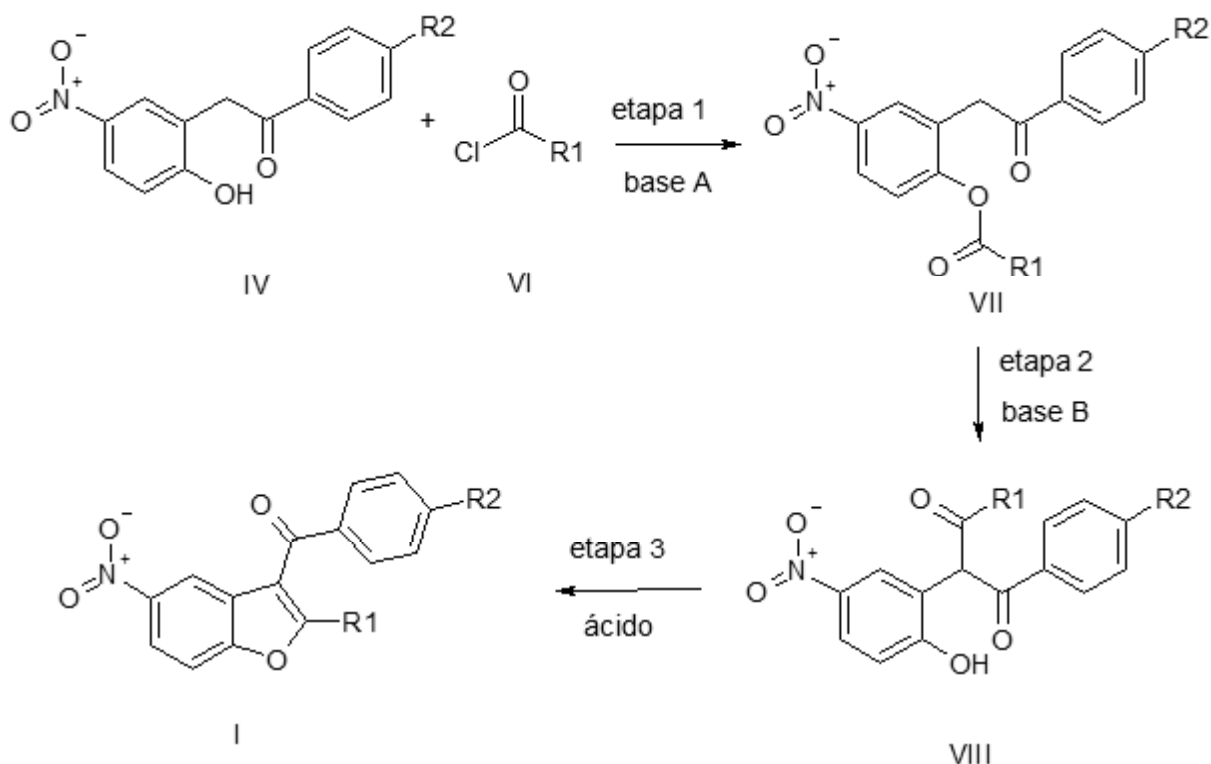
30 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 1,

35



Esquema 1

- 5 a) acilación de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aryl-etanona de fórmula IV por el cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el nuevo éster de fórmula VII (etapa 1);
 b) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII (etapa 2);
 c) calentamiento de la 1,3-dicetona de fórmula VIII en un ácido proporcionando el compuesto de fórmula I (etapa 3);

10 en la que, en los compuestos de fórmulas IV, VI, VII y VIII, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

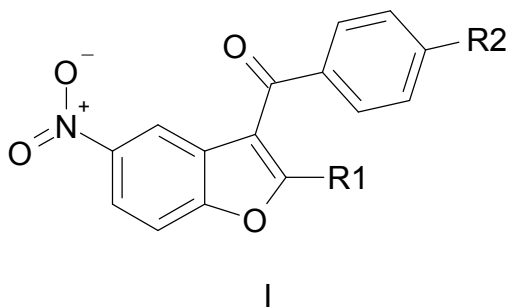
En una realización el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferentemente n-butilo, y R2 es metoxi, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

15 En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

20 En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 1, en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I

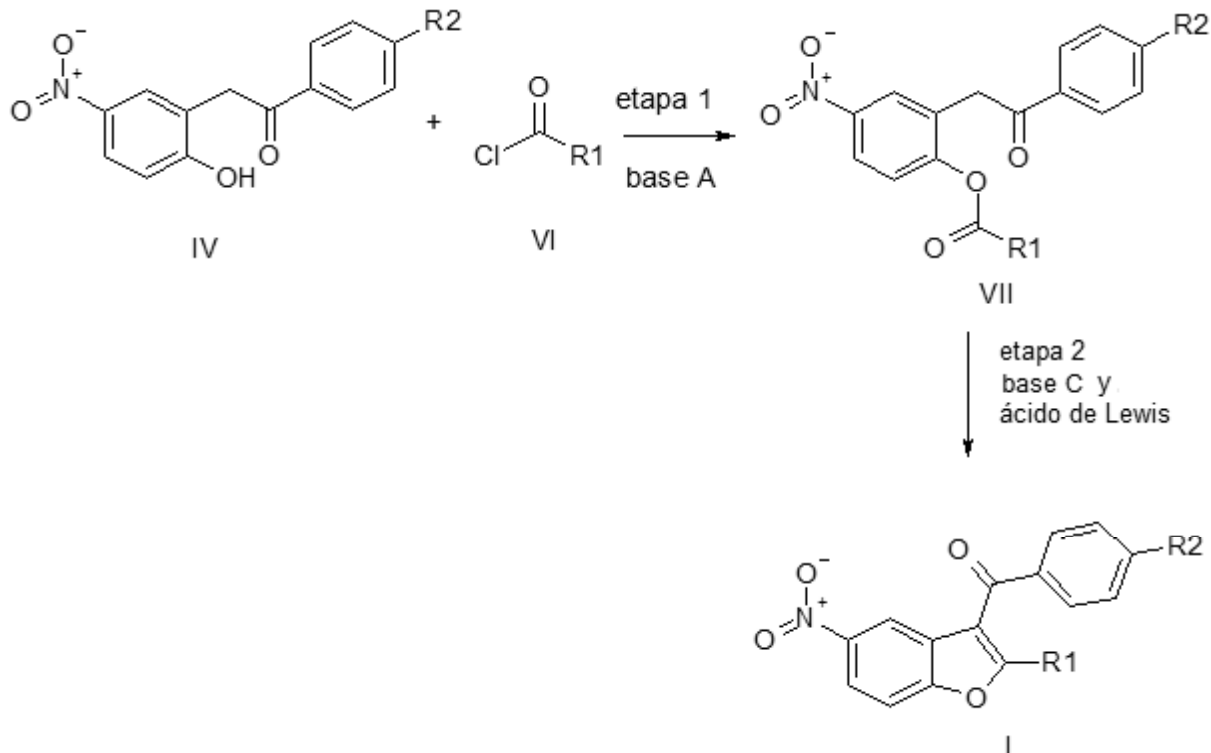


según el método 2, en la que

25 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos

de carbono;
 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;
 y una de sus sales;
 que comprende, como se muestra en el esquema 2,

5



Esquema 2

- a) acilación de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aril-etanona de fórmula IV por el cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el nuevo éster de fórmula VII (etapa 1);
 b) transformación del éster de fórmula VII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis (etapa 2);
 en la que, en los compuestos de fórmulas IV, VI y VII R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

15 En una realización el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferentemente n-butilo, y R2 es metoxi, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

20 En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

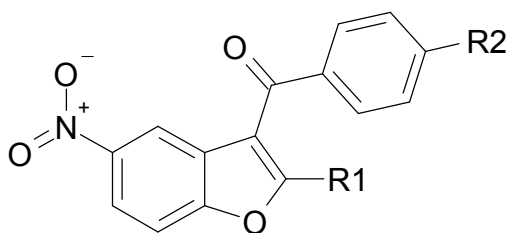
En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 2, en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

25

Además, las 1,3-dicetonas de fórmula VIII que se producen en la etapa 2 del método 1 son asimismo apropiadas para realizar la etapa 2 de la reacción del método 2 en las mismas condiciones de reacción. Por consiguiente, una realización adicional de la invención es para proporcionar una combinación de ambos métodos en primer lugar ejecutando las etapas 1 y 2 según el método 1 para suministrar las 1,3-dicetonas de fórmula VIII, en forma aislada o no aislada, que a continuación se someten a las condiciones de reacción empleadas en la etapa 2 del método 2 para producir los compuestos de fórmula I.

30

Por consiguiente, la presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



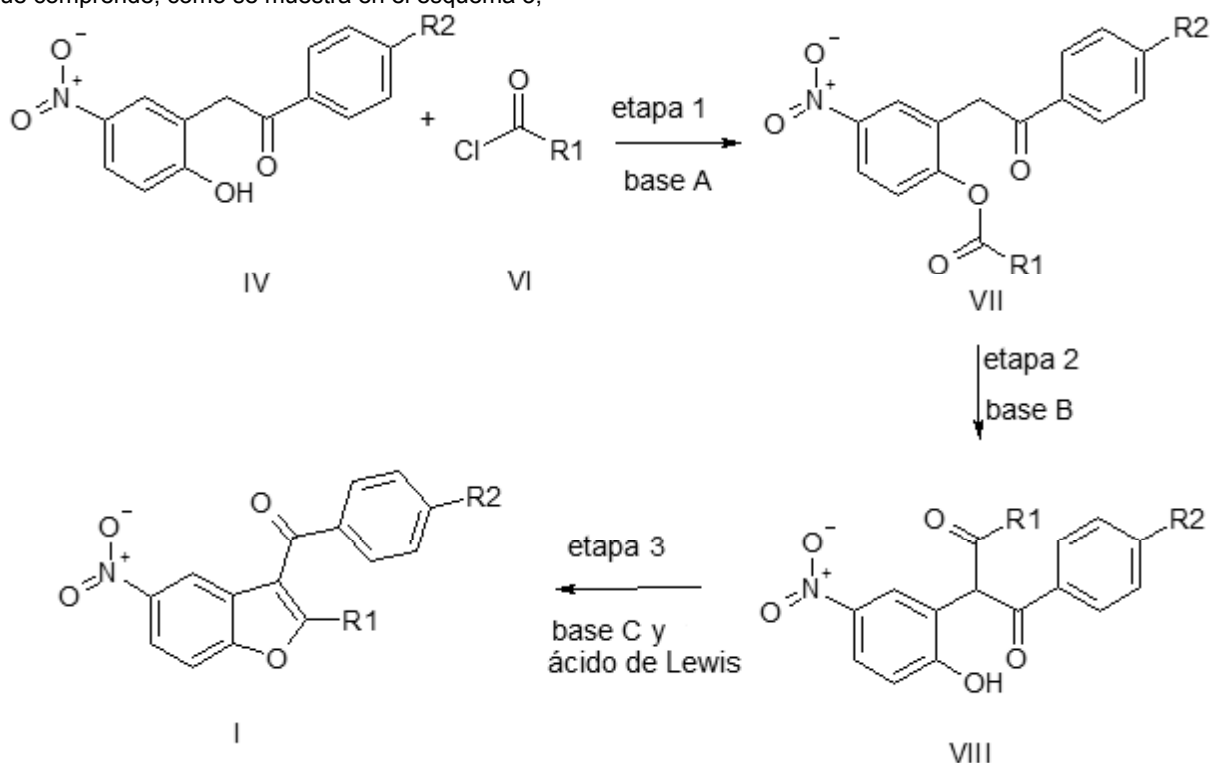
I

según el método 3, en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

5 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 3,



I

VIII

Esquema 3

10

a) acilación de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aryl-etanona de fórmula IV por el cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el nuevo éster de fórmula VII (etapa 1);

b) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII (etapa 2);

15

c) transformación de la 1,3-dicetona de fórmula VIII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis (etapa 3);

en la que, en los compuestos de fórmulas IV, VI, VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

En una realización el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferentemente n-butilo, y R2 es metoxi, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

20

En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

25

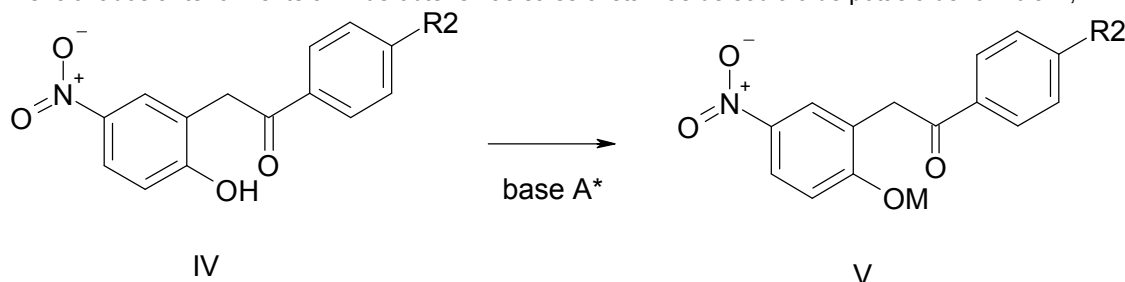
En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según el método 3, en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

- La preparación del material de partida de fórmula IV está explícitamente descrita en la bibliografía (por ejemplo en los documentos US 3.657.350, US 3.577.441, C. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)) o puede realizarse según los procedimientos descritos en la presente memoria a partir de los respectivos derivados de acetofenona 4-sustituídos, 4-metoxiacetofenona, 4-benciloxiacetofenona, 4-cloroacetofenona, 4-bromoacetofenona, 4-fluoroacetofenona o 4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-acetofenona.
- 10 Los compuestos de partida de fórmula VI están disponibles en el mercado o pueden prepararse según o de manera similar a los procedimientos descritos en la bibliografía y son conocidos por los expertos en la materia.

A continuación se describe con más detalle cada una de las distintas etapas del procedimiento de la invención:

- 15 La etapa 1 según el método 1, método 2 y método 3 describe la esterificación de los compuestos de fórmula IV con cloruro ácido alifático de fórmula VI que requiere base A para neutralizar el ácido que se libera en la etapa de esterificación. Al menos un equivalente de dicha base se necesita para este fin, no siendo crítica su naturaleza, ya que puede tomarse cualquier base que neutraliza el HCl, incluyendo un carbonato metálico, un hidróxido metálico, un alcoholato metálico, una amina terciaria o similares. Ejemplos de base A son trietilamina, diisopropilamina, tri-
20 n-butilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NaOH, KOH, Na₂CO₃ y K₂CO₃. En una realización la base A es preferentemente Na₂CO₃ y K₂CO₃.

- En una realización especial la etapa 1 comprende en primer lugar como se muestra en el esquema 4 la neutralización del resto-OH ácido en el compuesto de fórmula IV con uno de los hidróxidos o carbonatos (base A*)
25 mencionados anteriormente a fin de obtener las sales cristalinas de sodio o de potasio de fórmula V,



Esquema 4

en la que

- R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;
30 M es Na o K;
Base A* es un carbonato metálico o un hidróxido metálico, por ejemplo NaOH, KOH, Na₂CO₃ y K₂CO₃, preferentemente Na₂CO₃ y K₂CO₃.

Las sales de sodio o de potasio de fórmula V pueden utilizarse como una forma estable al almacenaje.

- 35 Por ejemplo, los fenoles de fórmula IV pueden dispersarse en una cantidad mínima de agua y neutralizarse con aproximadamente un equivalente de base de la base A* anterior de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C. Las sales de sodio o de potasio resultantes de fórmula V, respectivamente, pueden aislarse, por ejemplo por precipitación, y pueden filtrarse y secarse después. Alternativamente, las sales de fórmula V pueden prepararse en disolventes orgánicos, por ejemplo acetona, metiletilcetona o acetonitrilo, preferentemente acetona, por
40 neutralización con aproximadamente un equivalente de dichas bases en agua de 0°C a 100°C, preferentemente de 0°C a 50°C, por ejemplo de 40 a 50°C, y los productos pueden aislarse, por ejemplo por evaporación de los disolventes.

- 45 En una realización de la invención pueden obtenerse ésteres fenólicos de fórmula VII mezclando los fenoles de fórmula IV con una cantidad equivalente o un ligero exceso, por ejemplo 1,0 a 1,5 equivalentes, del cloruro ácido de fórmula VI en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo N,N-dimetilformamida, tetrahydrofurano, acetona, diclorometano, metilisobutilcetona, acetonitrilo, 2-metil-tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, benceno, acetato de etilo o acetato de isopropilo, con base A, de -20°C a +50°C, preferentemente de 0°C a 20°C. Los productos de
50 fórmula VII pueden aislarse de manera conocida por un experto en la materia. Por ejemplo lavando el ácido y cloruro de ácido en exceso con bases acuosas diluidas, por ejemplo NaHCO₃ o KHCO₃, lavando el exceso de base con ácidos acuosos diluidos, por ejemplo HCl, ácido cítrico o NaH₂PO₄, preferentemente HCl, secando la fase orgánica por ejemplo con MgSO₄ o Na₂SO₄ y evaporando los disolventes.

Alternativamente, las respectivas sales de sodio o de potasio de fórmula V pueden combinarse con aproximadamente un equivalente del cloruro ácido de fórmula VI en un disolvente orgánico inerte volátil por ejemplo tetrahidrofurano, acetona, diclorometano, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, preferentemente acetona, de -20°C a +50°C, preferentemente de -10°C a 20°C. La solución de reacción puede someterse directamente a la posterior etapa 2 o puede aislarse el producto por filtración del precipitado cloruro sódico o potásico y evaporación de disolventes.

Por cualquier procedimiento descrito en la presente, los ésteres de fórmula VII se obtienen con rendimiento prácticamente cuantitativo y buena pureza para la siguiente etapa 2 de reacción.

La etapa 2 según el método 1 y el método 3 comprende el tratamiento de los ésteres de fórmula VII con una base (base B) en un disolvente o sin disolvente para dar las 1,3-dicetonas de fórmula VIII. Con este fin, los ésteres de fórmula VII se tratan en forma pura, se disuelven o se ponen en suspensión en un disolvente orgánico inerte, preferentemente en una cantidad mínima de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, acetona, diclorometano, metilisobutilcetona, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, preferentemente tetrahidrofurano, diclorometano, metilisobutilcetona, tolueno o 2-metil-tetrahidrofurano, con un equivalente o un ligero exceso, por ejemplo 1,0 a 2,0 equivalentes, de base B. Ejemplos de base B para realizar el proceso deseado incluyen las bases siguientes: carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, terc-butóxido de sodio o de potasio, terc-pentóxido de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio, hidróxido o acetato de tetraalquilamonio en los que alquilo en cada resto alquilo es independientemente cada otro metilo, etilo, propilo, butilo o decilo y en el que uno o más restos de alquilo pueden sustituirse por bencilo, un alcanato de 1,3-dialquil-imidazolio, en el que cada resto de alquilo es independientemente de cada otro metilo, etilo, propilo o butilo y en el que alcanato es acetato, propionato butirato, pivaloato o valerato, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (TMG), 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (t-Bu-TMG), 1,1,2,3,3-pentametil-guanidina, 1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (MTBD), 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), o una base de fosfaceno como 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP) y bases de fosfaceno no nucleófilas relacionadas. La base B preferida para la etapa 2 se selecciona del grupo de carbonato potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio, acetato de tetrametilamonio, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (TMG), 1,1,2,3,3-pentametilguanidina, 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (t-Bu-TMG), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de litio, acetato de tetrametil-amonio, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (TMG), 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina (t-Bu-TMG) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). La temperatura para la reacción en la etapa 1 del procedimiento puede ser desde -50°C a 50°C, preferentemente desde -10°C a 40°C.

Los tiempos de reacción de la etapa 2 son variables y, como sabe un experto, dependen de la base, del disolvente y de la temperatura seleccionada para este procedimiento. Un tiempo de reacción típico al utilizar TMG, DBU o t-Bu-TMG como base varía desde varias horas hasta un minuto cuando la reacción de temperatura varía desde -40°C a +30°C, por ejemplo de 5°C a 25°C. Además, se recomienda controlar el rendimiento de la reacción controlando la reacción, por ejemplo utilizando técnicas de cromatografía líquida de alta presión en fase inversa (RP-HPLC) antes de someter la mezcla a la siguiente etapa de reacción. Las velocidades de alto rendimiento en esta etapa de reacción se consiguen cuando se utilizan disolventes anhidros y bases. Por el contrario el agua restante en los disolventes o bases puede conducir a hidrólisis del éster dando como resultado la formación de los respectivos compuestos precursores de fórmula IV. Las 1,3-dicetonas de fórmula VIII pueden aislarse, por ejemplo por RP-HPLC, y su estructura puede comprobarse por métodos espectroscópicos, tal como espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

Si se aísla de esta manera o se prepara por cualquier otro medio, los compuestos de fórmula VIII pueden someterse a la siguiente etapa 3 según el método 1 o 3.

Cualquiera de las 1,3-dicetonas de la fórmula VIII pueden aislarse y a continuación suministrarse a la siguiente etapa 3 (método 1 o 3) o pueden prepararse *in situ* sin aislarse y directamente utilizarse en la siguiente etapa 3 (método 1 ó 3). Preferentemente los compuestos intermedios VIII no se aíslan sino que se someten directamente a la siguiente etapa 3 según el método 1 ó 3.

La etapa 3 según el método 1 comprende el tratamiento de las 1,3-dicetonas de fórmula VIII con un ácido. Una realización de la invención, pero no limitada a ella, toma la mezcla de reacción obtenida de la etapa 2 y la transfiere a un matraz de reacción precalentado que contiene ácido elegible para realizar la conversión en los compuestos deseados de fórmula I. Por consiguiente, el compuesto de fórmula VIII está ya disuelto en el disolvente orgánico inerte utilizado en la etapa 2 o puede disolverse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo diclorometano, metilisobutilcetona, tolueno o 2-metil-tetrahidrofurano. Ejemplos de los ácidos que son adecuados para llevar a cabo esta conversión comprenden el ácido acético, ácido 2-cloro-acético, ácido metoxi-acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico o ácido pivalico, preferentemente ácido acético o ácido metoxi-acético. El ácido se utiliza en exceso, por lo general 2 a 10 equivalentes, por ejemplo 3,0 a 9,0 equivalentes, de uno de estos

ácidos, o de una mezcla de al menos dos de estos ácidos se utiliza. La temperatura de reacción varía entre 20°C y 180°C, preferentemente entre 30°C y 110°C, en función de los disolventes y de los ácidos utilizados en la etapa de reacción. El tiempo de reacción varía desde 20 minutos a 48 horas, en función de la temperatura de reacción y de los ácidos y disolventes utilizados. Por lo general, el tiempo de reacción varía desde 1 hora a 21 horas dentro de las

5 temperaturas de reacción de 50°C a 110°C, por ejemplo de 75 a 85°C, cuando se utiliza ácido acético o ácido metoxi-acético. El rendimiento de la reacción puede controlarse, por ejemplo por RP-HPLC, hasta que toda la 1,3-dicetona de la fórmula VIII se haya consumido, antes de aislar los productos de fórmula I.

La etapa 2 según el método 2 comprende el tratamiento de los ésteres VII con una base C en presencia de un ácido

10 de Lewis. Ejemplos de bases C que realizan la reacción deseada incluyen trietilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N-metilimidazol, diisopropiltilamina o esparteína, preferentemente trietilamina o diisopropiltilamina. Ejemplos de ácidos de Lewis que realizan la reacción deseada incluyen tetracloruro de titanio (TiCl₄), cloruro de aluminio (AlCl₃), cloruro de cinc (ZnCl₂), bromuro de cinc (ZnBr₂), cloruros de hierro (FeCl₂ y FeCl₃), acetilacetatos de hierro (Fe[acac]₂ y Fe[acac]₃), acetatos de hierro (Fe[OAc]₂ y Fe[OAc]₃), dicloruro de manganeso (MnCl₂),

15 dibromuro de manganeso (MnBr₂), acetatos de manganeso (Mn[OAc]₂ y Mn[OAc]₃), acetilacetatos de manganeso (Mn[acac]₃ y Mn[acac]₂), tetracloruro de circonio (ZrCl₄), triflato de escandio (Sc[OSO₂CF₃]₃), tricloruro de escandio (ScCl₃), tetracloruro de estaño (SnCl₄), triflato de bismuto (Bi[OSO₂CF₃]₃), triflato de indio (In[OSO₂CF₃]₃), y tricloruro de cerio (CeCl₃), preferentemente tetracloruro de titanio (TiCl₄), cloruros de hierro (FeCl₂ y FeCl₃), dicloruro de manganeso (MnCl₂), cloruro de aluminio (AlCl₃), cloruro de cinc (ZnCl₂), tetracloruro de circonio (ZrCl₄) y tetracloruro de estaño (SnCl₄). Los ácidos de Lewis más preferidos son FeCl₃, TiCl₄, MnCl₂, AlCl₃ y ZnCl₂.

Por conveniencia la reacción se realiza normalmente en un disolvente inerte, pero en algunos casos también es posible llevar a cabo la reacción sin un disolvente. Ejemplos de disolventes inertes en los que la reacción puede realizarse incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, tolueno, xileno, acetonitrilo, 1,2-diclorobenceno, nitrobenzono e trifluorometilbenceno, preferentemente diclorometano, acetonitrilo e tolueno.

25 La estequiometría puede variar ampliamente y tendrá una influencia sobre la velocidad de reacción, el rendimiento en producto y la pureza. Por ejemplo aproximadamente 0,001 a 1,5 equivalentes molares del ácido de Lewis seleccionado y 0,9 a 3,0 equivalentes molares de la base seleccionada pueden utilizarse, preferentemente 0,01 a 1,2 equivalentes del ácido de Lewis seleccionado y 1,0 a 2,0 equivalentes molares de la base seleccionada. Como conoce un experto en la materia la velocidad de reacción, el rendimiento en producto y la pureza son función de las

30 bases y ácidos de Lewis empleados así como de la temperatura de reacción y del disolvente utilizado. La temperatura de reacción puede variar ampliamente desde -80°C hasta 140°C. Al realizar la reacción con TiCl₄ y trietilamina, la temperatura varía desde -20°C hasta +90°C, preferentemente desde 30°C hasta 70°C, más preferentemente desde 35°C hasta 40°C, en función del disolvente utilizado. Al realizar la reacción con FeCl₃ y tri-n-butilamina, la temperatura varía desde 60°C hasta +140°C, preferentemente desde 80°C hasta 120°C, más

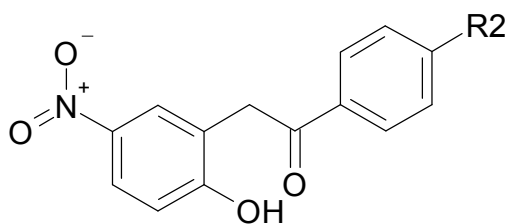
35 preferentemente desde 100°C hasta 110°C, en función del disolvente utilizado.

La etapa 3 según el método 3 comprende el tratamiento de las 1,3-dicetonas VIII con una base C en presencia de un ácido Lewis en las mismas condiciones de reacción que las descritas para la etapa 2 según método 2.

40 El compuesto de fórmula I obtenido por el método 1, 2 o 3 puede aislarse con los métodos conocidos por los expertos en la materia. Estos procedimientos pueden incluir preparación acuosa de la mezcla de reacción o una cromatografía de la mezcla de reacción. Las técnicas cromatográficas son útiles, especialmente si la hidrólisis ha llevado a la formación de algún compuesto de fórmula IV. Un ejemplo de procedimiento de preparación fácil conlleva eliminar el ácido en exceso, por ejemplo por destilación del ácido procedente de la mezcla de reacción y adición de un exceso de hidróxido de sodio o hidróxido de potasio acuosos. En determinados casos, este procedimiento permite la recuperación de algún compuesto precursor de fórmula IV, si se forma por hidrólisis durante la reacción, en forma de la sal V sódica o potásica cristalina con buen rendimiento y pureza. El producto deseado de fórmula I puede extraerse de la mezcla de reacción, por ejemplo mediante una extracción estándar con un disolvente inmiscible en agua como 2-metil-tetrahidrofurano, diclorometano, éter metil-terc-butílico (MTBE), tolueno, acetato de etilo, metil-isobutilcetona, benceno o acetato de isobutilo, preferentemente diclorometano o éter metil-terc-butílico.

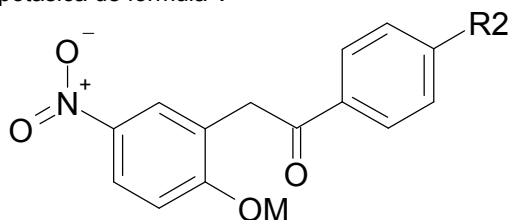
50 Los procedimientos normalizados de preparación acuosa de la fase orgánica que contiene el producto seguido de cambio del disolvente por un antidisolvente o la utilización de cualquiera de las técnicas conocidas por los expertos en la materia permiten la cristalización del compuesto de fórmula I. Alternativamente, el producto deseado puede obtenerse mediante una purificación cromatográfica.

55 La cantidad potencialmente restante de compuestos sin reaccionar de fórmulas VII y/o VIII en la mezcla de reacción puede reciclarse por hidrólisis alcalina con bases acuosas, por ejemplo hidróxido sódico (NaOH) o hidróxido potásico (KOH), en forma de las respectivas 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aril-etanonas de fórmula IV



IV

o la correspondiente sal sódica o potásica de fórmula V



V

en la que, en los compuestos de las fórmulas IV y V R2 es como se define en la fórmula I.

5

En el caso en que R2 está definido como 3-[dibutilamino]-propoxi la cadena lateral específica en posición para del anillo fenilo de Dronedarona está ya incorporado en los compuestos de fórmulas I, IV, V, VII y VIII. Cuando R2 se define como se mencionó anteriormente, pero no como 3-[dibutilamino]-propoxi, los demás sustituyentes R2 en para bien comprenden grupos protectores diseñados para ser escindidos en una etapa posterior de la secuencia de síntesis o representan grupos salientes adecuados que activan el núcleo de benceno y permiten la introducción del grupo 3-(dibutilamino)-propoxi por sustitución nucleófila en una etapa posterior de la síntesis de Dronedarona.

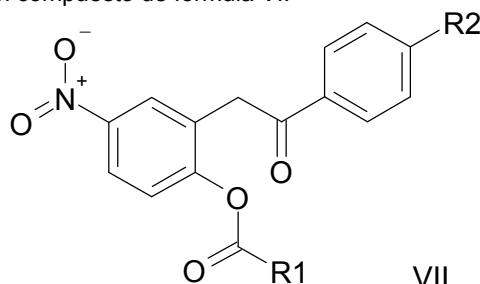
10

Por lo tanto, los grupos en los que R2 es OMe o OCH₂C₆H₅, están diseñados para que se escindan por desalquilación, según los métodos bien conocidos en la bibliografía, por ejemplo como se describe en el libro de texto por P. J. Kocienski, *Protecting groups*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, Nueva York 1994. Una vez liberada como función exenta de hidroxilo por alguno de los métodos de escisión descritos ahí, la cadena lateral 3-(dibutilamino)-propoxi de Dronedarona puede introducirse por alquilación con 1-dibutilamino-3-cloropropano en presencia de una base de modo análogo al descrito en el documento WO 0248078. Por otra parte, los grupos en los que R2 se define como F, Cl o Br están sustituidos mediante sustitución nucleófila del respectivo haluro con 1-dibutilamino-3-hidroxipropano en presencia de una base. Un procedimiento típico para conseguir dicha sustitución se da en *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 12 (23), 6209-6219 (2004).

15

20

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula VII



VII

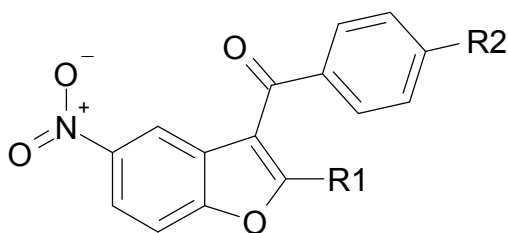
25 en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales.

30

Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

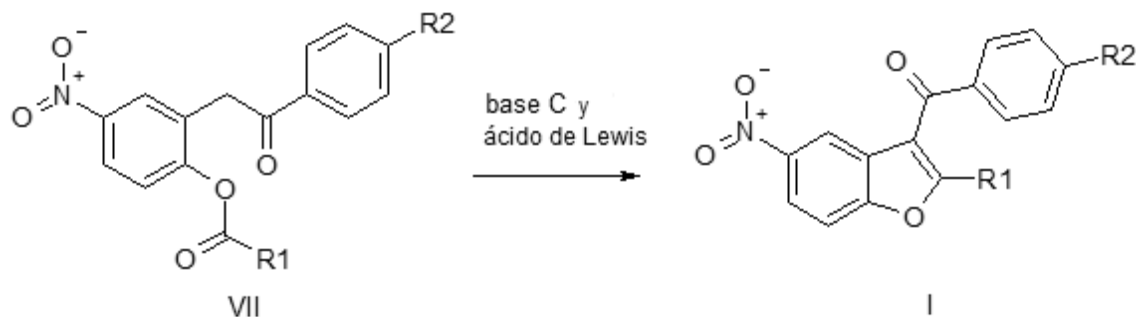
en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

5 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

y una de sus sales;

que comprende, como se muestra en el esquema 5,



VII

I

10

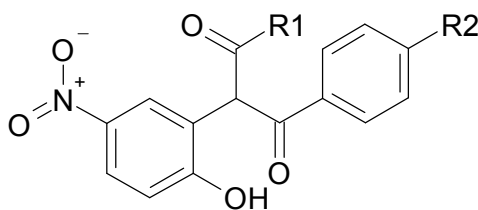
Esquema 5

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII o una de sus sales con una base C y un ácido de Lewis, en la que R1 y R2 en el compuesto de fórmula VII son cada uno como se define en la fórmula I.

Este procedimiento corresponde a la etapa 2 del método 2 descrito anteriormente y comprende, por consiguiente,

15 las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula VIII



VIII

20 en la que

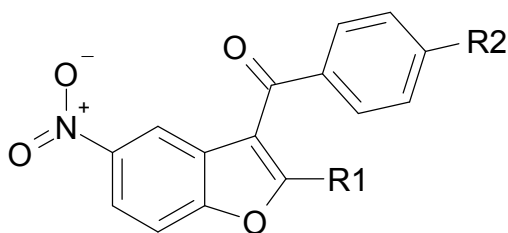
R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

y una de sus sales.

25

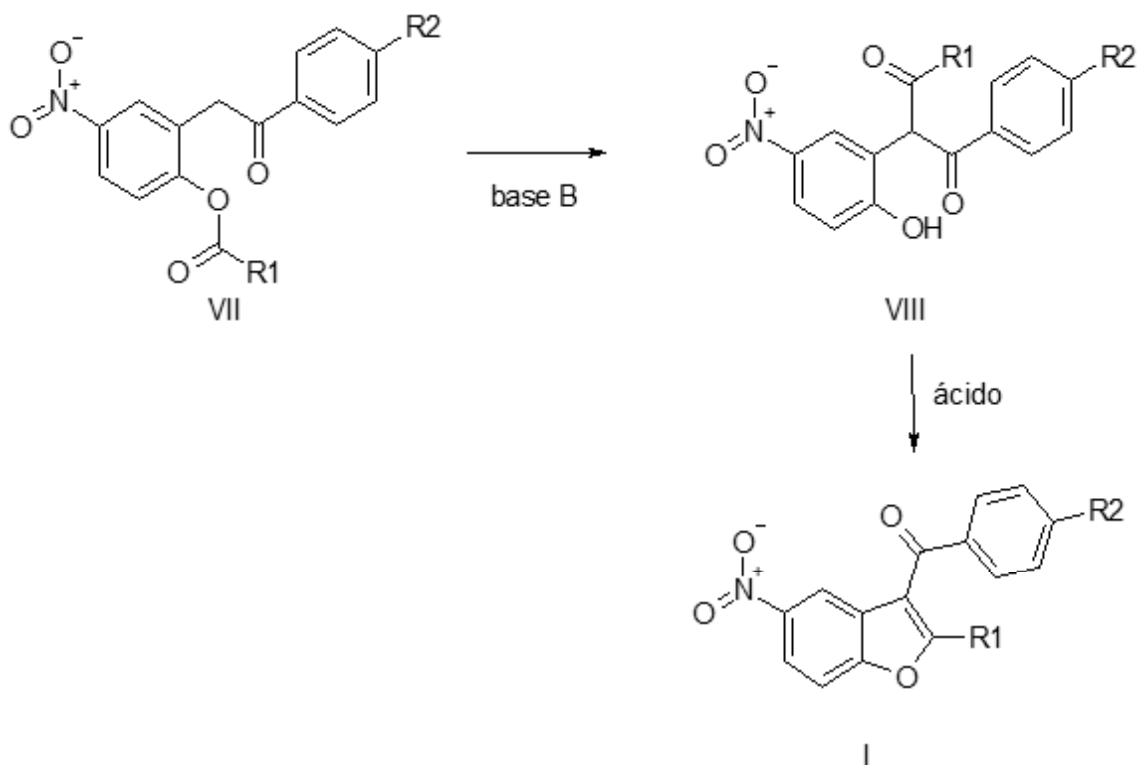
Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

en la que

- R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;
- 5 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales;
- que comprende, como se muestra en el esquema 6,



10

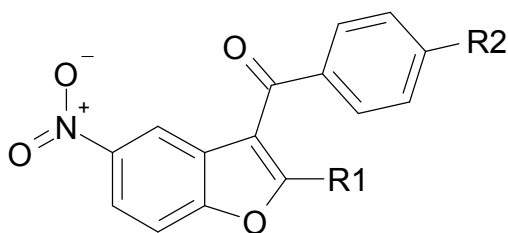
Esquema 6

- a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;
- b) calentamiento de la 1,3-dicetona de fórmula VIII en un ácido proporcionando el compuesto de fórmula I;
- en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

15

Este procedimiento corresponde a las etapas 2 y 3 del método 1 descrito anteriormente y comprende, por consiguiente, las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

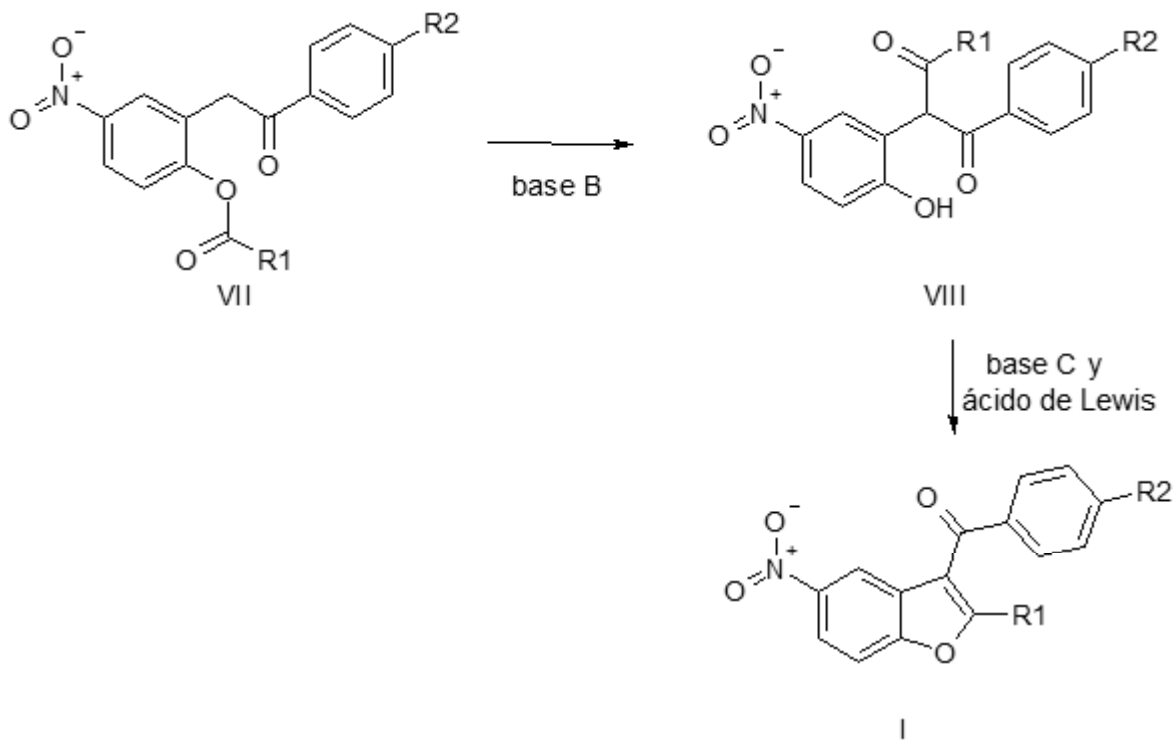
Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

en la que

- R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;
- 5 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales;
- que comprende, como se muestra en el esquema 7,



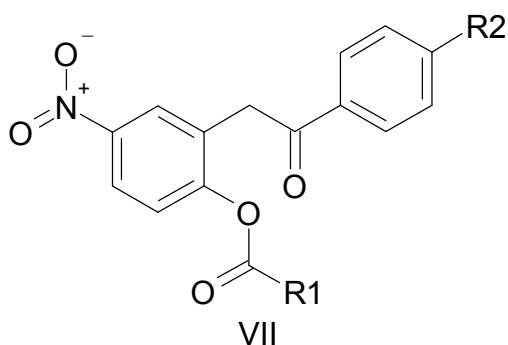
Esquema 7

- 10 a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;
- b) transformación de la 1,3-dicetona de fórmula VII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis;
- en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

15

Este procedimiento corresponde a las etapas 2 y 3 del método 3 descrito anteriormente y comprende, por consiguiente, las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

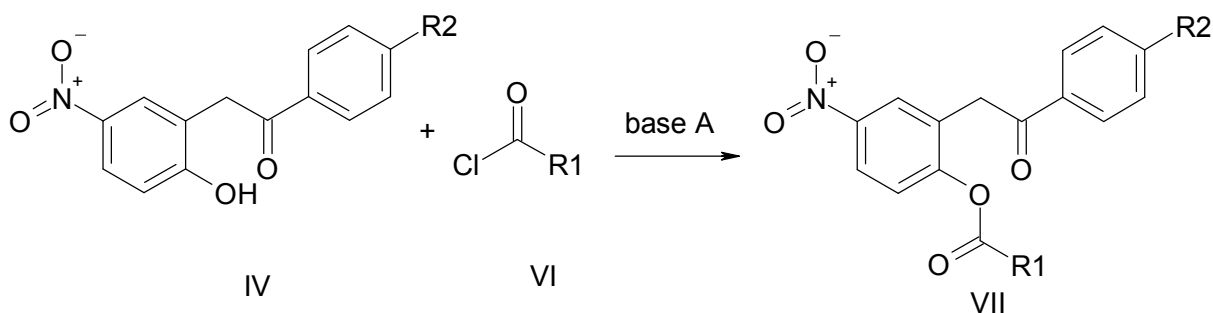
Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VII



en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

- 5 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales; que comprende, como se muestra en el esquema 8,



Es

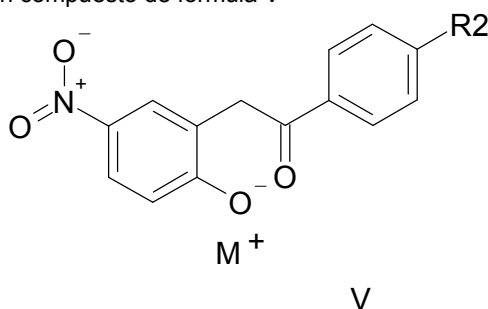
10

quema 8

hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII; en la que en el compuesto de las fórmulas IV y VI, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII.

- 15 Este procedimiento corresponde a la etapa 1 según los métodos 1, 2 y 3 descritos anteriormente y comprende, por consiguiente, las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente.

La invención se refiere además a un compuesto de fórmula V



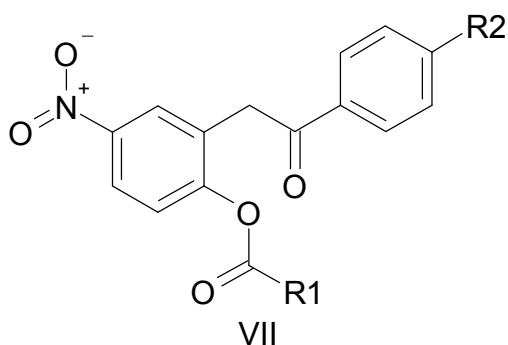
20 en la que

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂

y

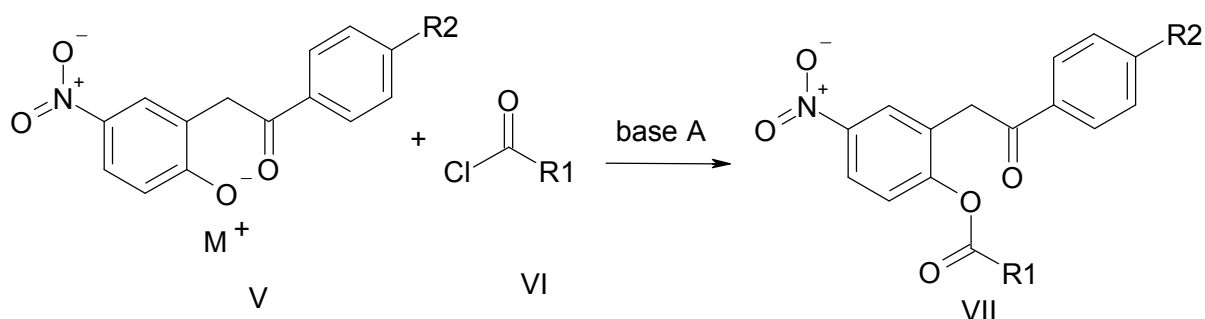
M es Na o K.

- 25 Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VII



en la que

- R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;
- 5 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales;
- que comprende, como se muestra en el esquema 9,



- 10 hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII;
- en la que, en el compuesto de las fórmulas V y VI, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII y M es Na o K.

- 15 Las condiciones de reacción de este procedimiento están también descritas anteriormente en las condiciones de reacción de la etapa 1 según el método 1, 2 o 3.

- En una realización R1 en los compuestos de fórmulas I, VI, VII y VIII es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 20 12 átomos de carbono, por ejemplo alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, preferentemente n-butilo.
- En otra realización R2 en los compuestos de fórmulas I, IV, V, VII y VIII es metoxi, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ (dibutilaminopropoxi), preferentemente metoxi, Cl o dibutilaminopropoxi.

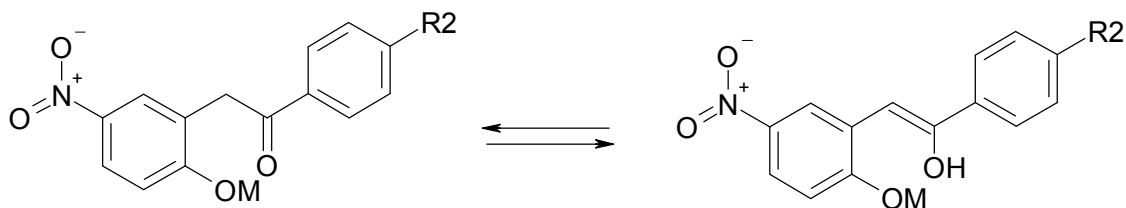
- En una realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según un procedimiento descrito anteriormente, 25 en la que R1 es n-butilo y R2 es metoxi.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según un procedimiento descrito anteriormente, en la que R1 es n-butilo y R2 es Cl.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula I se prepara según un procedimiento descrito anteriormente, 30 en la que R1 es n-butilo y R2 es dibutilaminopropoxi.

Si en los compuestos de fórmulas I y IV a VIII cualesquiera de los grupos, sustituyentes, eslabones del anillo, numerosos otras funciones tales como, por ejemplo, grupos alquilo, etc. aparecen varias veces, pueden tener todos 35 independientemente uno del otro cualquiera de los significados indicados y pueden en cada caso ser idénticos o diferentes uno de otro.

- Cuando los compuestos de fórmulas I y IV a VIII contienen uno o más centros de asimetría, cada uno independientemente puede tener bien configuración S o R, a menos que se exprese de otra manera. Los compuestos de fórmulas I y IV a VIII puede estar presentes en forma de isómeros ópticos, de diastereómeros, de racematos o de mezclas en todas sus proporciones y en todas las posibles formas tautómeras, a menos que se 40 definan con más precisión. Por ejemplo los compuestos de fórmula V pueden también estar presentes como tautómeros (forma ceto o enol) o como mezcla de estructuras tautómeras:



V

En el sentido de la presente invención los compuestos de fórmulas I y IV a VIII pueden utilizarse en forma de todos los derivados, por ejemplo, solvatos tales como hidratos y aductos de alcoholes, de fórmulas I y IV a VIII. La invención asimismo comprende todas las modificaciones cristalinas de los compuestos de fórmulas I y IV a VIII.

Los compuestos anteriormente descritos de fórmulas I, IV y VI a VIII pueden utilizarse in el procedimiento según la invención en forma de sus sales o en forma exenta de sales y/o pueden aislarse en forma de sus sales o en forma exenta de sales. Las sales pueden obtenerse por los métodos habituales, por ejemplo haciendo reaccionar con ácidos o bases en un disolvente, o por intercambio aniónico o intercambio catiónico a partir de otras sales. Las sales de adición de ácido útiles son, por ejemplo, haluros, en particular hidroclouros e hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos, bencensulfonatos, p-toluensulfonatos, adipatos, fumaratos, gluconatos, glutamatos, glicerolfosfatos, maleatos, benzoatos, oxalatos, pamoatos y trifluoroacetatos. Si los compuestos de fórmulas I, IV y VI a VIII contienen un grupo ácido, pueden formar sales con bases, por ejemplo como sales de metales alcalinos, preferentemente sales de sodio o de potasio, o como sales de amonio, por ejemplo como sales con amoniaco o aminas orgánicas o aminoácidos. También pueden estar presentes como iones dipolares (zwitteriones). En el caso de la preparación de ingredientes activos, se da preferencia a sales fisiológicamente toleradas y a sales farmacéuticamente aceptables.

Los radicales alquilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de radicales alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo (= 1-metiletilo), n-butilo, isobutilo (= 2-metilpropilo), sec-butilo (= 1-metilpropilo), terc-butilo (= 1,1-dimetiletilo), n-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los radicales alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y n-butilo, el más preferido es n-butilo.

Ejemplos de radicales cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los radicales cicloalquilo pueden también estar presentes ramificados como alquilcicloalquilo o cicloalquilalquilo.

Abreviaturas:

ca.	alrededor de
30 DBU	1,8-diaza-biciclo[5.4.0]-undec-7-eno
h	hora(s)
i.vac.	al vacío
LC-MS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
Me	metilo
35 MIBK	metil-isobutil cetona
MTBE	éter metil-terc-butílico
RMN	Resonancia magnética nuclear
RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa
THF	tetrahidrofurano
40 TMG	1,1,3,3,-tetrametilguanidina

Ejemplos

Esta invención está descrita con más detalle en los ejemplos que siguen. Estos ejemplos se diseñan para ilustrar la invención, pero no limitan su alcance. Cada etapa del procedimiento descrito en la presente invención puede operarse ya sea lote por lote o como un proceso continuo, o en modo semicontinuo, y es modulable en cantidades mayores que las descritas en esta memoria.

Las asignaciones a RMN son a modo de ilustración basándose solamente en el análisis de los espectros unidimensionales de RMN de ^1H como los realizados por los expertos en la materia. Un análisis más detallado de los espectros puede conducir a menores reasignaciones de algunos picos de RMN, que obviamente no cambian toda la

asignación. Todos los espectros de RMN de ^1H se registran en un instrumento de 500 MHz, los desplazamientos están relacionados con TMS en [ppm], el disolvente es siempre DMSO- d_6 .

5 Ejemplo 1: Síntesis de la sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (compuesto de fórmula V, M = K, R2 = OMe)

10 10,0 g (34,8 mmol) de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (compuesto de fórmula IV, R2 = OMe), preparado según los procedimientos de la bibliografía (como se describe en los documentos US 3.657.350, US 3.577.441, C. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)), se disolvieron en 100 ml de acetona y se agitaron con una solución de 2,53 g (18,3 mmol) de carbonato potásico en 20 ml de agua destilada durante 1 h a 40-50°C. Se evaporaron los disolventes y el sólido amarillo restante se secó al vacío para dar 11,3 g (99,8%) del compuesto del título.

Pureza por LC-MS >98% (MH⁺ 287).

El espectro por ^1H -RMN detectó la presencia de una mezcla de formas ceto y enol:

15 3,80, 3,78 (2s, OMe), 3,93 (s, CH2 forma ceto), 5,97 (d, =CH forma enol).

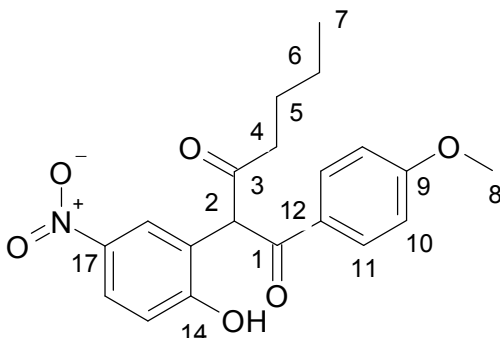
Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (compuesto de fórmula VII, R1 = n-butilo; R2 = OMe)

20 4,23 g (35,0 mmol) de cloruro de valeroilo (compuesto de fórmula VI, R1 = n-butilo) se añadieron con enfriamiento entre -10°C y 20°C a una suspensión agitada de 11,3 g (34,7 mmol) de sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1) en 50 ml de acetona anhidra. Después de 30 minutos se terminó la reacción, controlada por RP-HPLC, y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite para separar el cloruro potásico precipitado. Se evaporó la solución a sequedad para dar 9,23 g (98%) de un aceite amarillo que cristalizó lentamente mientras reposaba a temperatura ambiente.

25 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,75 (t, 3H, CH₃), 1,20, 1,45 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,45 (t, 2H, CH₂C=O éster), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,50 (s, 2H, CH₂C=O cetona), 7,07 y 8,05 (2d, 4H, Ar-H), 7,47, 8,23, 8,35 (3 m, 3H, Ar-H).

LC-MS: MH⁺ 372.

30 Ejemplo 3: Síntesis de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-heptandiona (compuesto de fórmula VIII, R1 = n-butilo; R2 = OMe)



35 6 ml (6,0 mmol) de una solución 1,0 M de bis-(trimetilsilil)-amida de litio en atmósfera de argón en THF anhidro se añadieron a 5 - 10°C a 2,00 g (5,38 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) anhidro. Después de 20 minutos, la reacción se enfrió con tampón fosfato dibásico de potasio acuoso y los productos se extrajeron con éter metil-terc-butílico. El producto del título se separó del material de partida sin reaccionar por HPLC en fase inversa (RP-HPLC). Se mezcló el producto que contenía las fracciones, se disolvió en MTBE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título como un sólido.

40 ^1H -RMN (DMSO- d_6): 0,82 (t, 3H, H-7), 1,25, 1,47 (2 m, 4H, H-5,6), 2,63 (m, 2H, H-4), 3,85 (s, 3H, H-8), 6,36 (s, 1H, H-2), 7,05 (2 m, 3H, Ar-H), 7,85 (m, 1H, Ar-H), 7,98, (m, 2H, Ar-H), 8,10 (m, 1H, Ar-H), 11,7 (s, 1H OH). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6): 193,396 (C-1), 58,155 (C-2), 204,245 (C-3), 41,699 (C-4), 25,207 (C-5), 21,384 (C-6), 13,592 (C-7), 55,575 (C-8), 163,688 (C-9), 121,639 (C-13), 161,059 (C-14), 139,257 (C-17).

LC-MS: MH⁺ 372.

45 Ejemplo 4: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando 1,1,3,3,-tetrametilguanidina (TMG) como base B (método 1)

50 2,00 g (5,38 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 2 ml de tolueno anhidro se trataron bajo enfriamiento a 15-25°C con 0,815 g (7,07 mmol) de 1,1,3,3,-tetrametilguanidina (TMG). Después de agitar durante alrededor de 20 min, el aceite naranja oscuro-rojo obtenido se transfirió rápidamente a

4,0 g (44,4 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante 10 horas más hasta que el análisis RP-HPLC indicaba el consumo completo del producto intermedio 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-heptandiona (ejemplo 3). A continuación se añadió en agitación a 70-90°C una solución caliente de 5,6 g (85 mmol) de hidróxido potásico (85% KOH) en 20 ml de agua y se continuó la agitación durante 15 minutos a esta temperatura. Después del enfriamiento de la mezcla en un baño de hielo, se añadieron 50 ml de MTBE en agitación y la sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona recuperada (ejemplo 1) se separó por filtración, se lavó con agua y se secó (rendimiento 0,52 g, 30%; pureza por LC-MS >99%). La fase de MTBE se lavó dos veces con 10 ml de KOH 0,1 N acuoso, a continuación dos veces con 10 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó inmediatamente para dar 1,09 g del compuesto del título (57%; 81% de rendimiento referido al material de partida recuperado);

¹H-RMN (DMSO-d₆): 0,82 (t, 3H, CH₃), 1,25 y 1,68 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,85 (t, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, OMe), 7,15 y 7,85 (2d, 4H, Ar-H), 7,95 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (m, 2H, Ar-H).

Pureza por LC-MS >98% (MH⁺ 354)

15 Ejemplo 5: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina como base B (método 1)

2,96 g (17,27 mmol, 1,2 equivalentes) de 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina se añadieron a 5-15°C bajo atmósfera de argón a 5,30 g (14,27 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 4 ml de 2-metil-tetrahydrofurano anhidro. Después de 15 min el aceite naranja oscuro-rojo se transfirió rápidamente a 10,4 g (114 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante más de 12 horas hasta que el análisis RP-HPLC puso de manifiesto el consumo completo del compuesto intermedio 1,3-dicetona (ejemplo 3). A continuación se añadió en agitación a 70-80°C una solución caliente de 14 g (0,20 mol) de hidróxido potásico (85% KOH) en 50 ml de agua y se continuó la agitación durante 5 minutos a esta temperatura.

Después de enfriar la mezcla en un baño de hielo a temperatura ambiente se añadieron en agitación 100 ml de MTBE. Se recuperó por filtración solamente una pequeña cantidad (0,1 g, 2%) de sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1). La fase de MTBE se lavó dos veces con 20 ml de KOH 0,1 N acuoso, a continuación dos veces con 20 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó inmediatamente para dar 3,6 g (71%) del compuesto del título.

35 Ejemplo 6: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como base B (método 1)

0,62 g (4,1 mmol, 1,5 equivalentes) de 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) se añadieron a 5-15°C bajo atmósfera de argón a 1,0 g (2,69 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 7 ml de metil-isobutil cetona (MIBK). Después de agitar durante alrededor de 15 min, el aceite naranja oscuro-rojo obtenido se transfirió rápidamente a 5 ml (83 mol) de ácido acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante 21 horas más hasta que el análisis RP-HPLC indicó el consumo completo del compuesto intermedio 1,3-dicetona (ejemplo 3). A continuación se añadieron 15 ml de NaOH 2 N acuoso, y se continuó agitando a 70-80°C durante 10 minutos más. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el producto se extrajo con 50 ml de MTBE. Se lavó dos veces la fase orgánica con 20 ml de NaOH 1 N acuoso, a continuación dos veces con 20 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó inmediatamente para dar 0,65 g (68%) del compuesto del título.

Ejemplo 7: Síntesis de la sal sódica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (compuesto de fórmula V, M = Na, R2 = Cl)

50 3,00 g (10,2 mmol) de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (compuesto de fórmula IV, R2 = Cl), preparado según los procedimientos de la bibliografía (como se describe en los documentos US 3.657.350; US 3.577.441; C. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)), se disolvieron en 10 ml de acetona anhidra y se agitaron con una solución de 0,61 g (0,55 mmol) de carbonato potásico en 5 ml de agua destilada durante 1 h a 40-50°C. Se evaporaron los disolventes y el sólido amarillo restante se secó al vacío para dar 3,2 g (99%) del compuesto del título.

LC-MS: MH⁺ 291.

El espectro por ¹H RMN detectó la presencia de una mezcla de formas ceto y enol:

4,20 (s, CH₂ forma ceto), 6,20 (d, =CH forma enol).

60 Ejemplo 8: Síntesis de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (compuesto de fórmula VII, R1 = n-butilo; R2 = Cl)

1,32 g (10,7 mmol) de cloruro de valeroilo (un compuesto de fórmula VI, R1 = n-butilo) se añadieron con enfriamiento a -10°C a 20°C a una suspensión agitada de 3,2 g (10,2 mmol) de sal sódica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (ejemplo 7) en 20 ml de acetona anhidra. Después de 30 min se terminó la reacción, confirmada por RP-HPLC, y la mezcla se filtró a través de una capa de Celite para separar el cloruro

5 sódico precipitado. Se evaporó a sequedad la solución para dar 3,8 g (98%) del producto puro como un sólido amarillo.

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,75 (t, 3H, CH₃), 1,20, 1,45 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,45 (t, 2H, CH₂C=O éster), 3,87 (s, 3H, OMe), 4,58 (s, 2H, CH₂), 7,67 y 8,08 (2d, 4H, Ar-H), 7,47, 8,23, 8,35 (3 m, 3H, Ar-H).

LC-MS: MH⁺ 376

10

Ejemplo 9: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-clorobenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = Cl) utilizando 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina como base B (método 1)

0,55 g (3,22 mol, 1,2 equivalentes) de 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina se añadieron bajo atmósfera de argón a 5-15°C a 1,00 g (2,66 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (ejemplo 8) disuelta en 4 ml de diclorometano anhidro. Después de 15 min el aceite naranja oscuro-rojo se transfirió rápidamente a 1,94 g (21,3 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó más a esta temperatura durante la noche hasta que el análisis RP-HPLC confirmó la conversión completa del compuesto intermedio 1,3-dicetona (un compuesto de fórmula VIII en la que R1 = n-butilo y R2 = Cl; LC-MS: MH⁺ 376). A continuación una

15

20

solución de 2 g KOH en 15 ml de agua se añadió en agitación a 70-80°C, y se continuó la agitación durante 10 minutos a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, el producto se extrajo con 50 ml de MTBE. Se lavó dos veces la fase orgánica con 20 ml de NaOH 1 N acuoso, a continuación dos veces con 20 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó inmediatamente para dar 0,65 g (68%) del compuesto del título.

25

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,80 (t, 3H, CH₃), 1,25 y 1,68 (2 m, 4H, CH₂CH₂), 2,83 (t, 2H, CH₂), 7,68 y 7,85 (2d, 4H, Ar-H), 7,96 (d, 1H, Ar-H), 8,28 (m, 2H, Ar-H).

LC-MS: MH⁺ 358

30

Ejemplo 10: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-benzoil)-5-nitrobenzofurano (un compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = 3-[dibutilamino]-propoxi) utilizando 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina como base B (método 1)

a) Se preparó 4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-acetofenona a partir de 4-fluoro-acetofenona, 3-dibutilamino-propanol e hidruro sódico por el procedimiento descrito en *J. Med. Chem.*, 12, 6209-6219, 2004. Este derivado de acetofenona se transformó a continuación en 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-fenil)-etanona (un compuesto de fórmula IV, R2 = 3-[dibutilamino]-propoxi) en analogía a los procedimientos descritos en la bibliografía (documentos US 3.657.350; US 3.577.441; C. Majdik *et al.*, *Revistade Chimie* 40 (6), 490-3 (1989) y 40 (8), 689-93 (1989) (Bucarest)). La acilación posterior con cloruro de valeroilo (un compuesto de fórmula VI, R1 = n-butilo) análogamente a como se describe en el ejemplo 2 proporcionó la 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-

35

40

b) 1,60 g (3,04 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-fenil)-etanona (un compuesto de fórmula VII, R1 = n-butilo; R2 = 3-[dibutilamino]-propoxi) disueltos en 4 ml de diclorometano anhidro se trataron con enfriamiento a 15-25°C con 0,57 g (3,34 mmol) de 2-terc.-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina. Después de 15 min el aceite naranja oscuro-rojo se transfirió rápidamente a 2,21 g (24,3 mmol) de ácido metoxi-acético en agitación a 75-85°C. La solución amarilla brillante se agitó a esta temperatura durante 12 horas más hasta que el análisis RP-HPLC confirmó el consumo completo del compuesto intermedio 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-[3-(dibutilamino)-propoxi]-fenil)-1,3-heptandiona (un compuesto de fórmula VIII en la que R1 es n-butilo y R2 es 3-[dibutilamino]-propoxi, LC-MS: MH⁺ 527). A continuación se añadió en agitación a 70-90°C una solución caliente de 3,12 g (47,3 mmol) de hidróxido potásico (85% KOH) en 20 ml de agua y se continuó la agitación durante 10 minutos a esta temperatura. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso diluido, tampón de fosfato dibásico de potasio acuoso y salmuera, y a continuación se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice por filtración rápidamente con acetato de etilo como eluyente para dar 0,80 g (52%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

45

50

55

¹H RMN (DMSO-d₆): 0,82 (3t, 9H, CH₃), 1,20-1,40 (m, 10H, CH₂), 1,68 (m, 2H, 2-butyICH₂), 1,85 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N), 2,35 (m, 4H, CH₂N), 2,53 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₂N), 2,84 (t, 2H, Ar-CH₂), 4,13 (t, 2H OCH₂), 7,08 y 7,80 (2d, 4H, Ar-H), 7,93 (m, 1H, Ar-H), 8,25 (m, 2H, Ar-H).

LC-MS: MH⁺ 509

60

Ejemplo 11: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando tetracloruro de titanio (método 2)

Se añadieron a -10°C hasta 0°C bajo atmósfera de argón, 30 ml (30 mmol, 1,1 equivalentes) de una solución 1 M de TiCl_4 in diclorometano a 10,0 g (26,9 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta in 15 ml de diclorometano anhidro y 5,45 g (53,9 mmol, 2 equivalentes) de trietilamina. Después de agitar la mezcla a $38-39^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de HCl 1 N acuoso y 50 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con 30 ml de NaOH 1 N acuoso, 30 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó para dar 9,4 g (99%) del compuesto del título.

5
10 Ejemplo 12: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{OMe}$) utilizando cloruro de cinc (método 2)

Se añadieron a $0-10^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de argón, 15,4 ml (15,4 mmol, 1,1 equivalentes) de una solución 1 M de ZnCl_2 en éter dietílico a 5,21 g (14,0 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 15 ml de diclorometano anhidro y 2,13 g (21,0 mmol, 1,5 equivalentes) de trietilamina. Después de agitar la mezcla a $38-39^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de HCl 1 N acuoso y 30 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó a fondo con NaOH 2 N acuoso a 40°C durante 20 minutos, a continuación con 20 ml de HCl 1 N acuoso a temperatura ambiente y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó para dar 3,50 g (71%) del compuesto del título.

20 Ejemplo 13: Síntesis en un recipiente de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (un compuesto de fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{OMe}$) a partir de la sal potásica (ejemplo 1) utilizando tetracloruro de titanio (método 2)

0,23 g (1,89 mmol, 1,1 equivalentes) de cloruro de valeroilo (compuesto de fórmula V, $\text{R}_2 = \text{n-butilo}$) se añadieron a temperatura ambiente a una suspensión agitada de 0,56 g (1,72 mmol) de sal potásica de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1) en 10 ml de diclorometano anhidro. Después de 14 horas se añadieron 0,21 g (2,07 mmol, 1,2 equivalentes) de trietilamina y a continuación 1,89 ml de una solución 1 M de TiCl_4 en diclorometano (1,89 mmol, 1,1 equivalentes). Después de agitar la mezcla a 40°C durante la noche el análisis LC-MS confirmó la casi completa conversión. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de HCl 1 N acuoso y 30 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó a fondo con NaOH 2 N acuoso a 40°C durante 20 minutos, a continuación con 10 ml de HCl 1 N acuoso a temperatura ambiente y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó para dar 0,48 g (79%) del compuesto del título.

35 Ejemplo 14: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-clorobenzoil)-5-nitrobenzofurano (un compuesto de fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{Cl}$) utilizando tetracloruro de titanio (método 2)

Se añadieron a -15°C bajo atmósfera de argón, 0,28 ml (2,13 mol, 2 equivalentes) de diisopropiletilamina y 1,3 ml (1,3 mmol, 1,2 equivalentes) de una solución 1 M de TiCl_4 en diclorometano a -15°C a 0,40 g (1,06 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-clorofenil)-etanona (ejemplo 8) disuelta en 5 ml de 1,2-diclorometano anhidro. Después de calentar la mezcla durante 4 h a 80°C , el análisis LC-MS confirmó la conversión completa. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de HCl 1 N acuoso y 30 ml de MTBE. La fase orgánica se separó y se lavó a fondo con NaOH 2 N acuoso a 40°C durante 20 minutos, a continuación con 10 ml de HCl 1 N acuoso a temperatura ambiente y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo cristalizó para dar 0,34 g (89%) del compuesto del título.

45 Ejemplo 15: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (un compuesto de fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{OMe}$) (método 3)

0,56 g (3,26 mmol, 1,2 equivalentes) de 2-terc-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina se añadieron a $5-15^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de argón a 1,00 g (2,69 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) disuelta en 5 ml de diclorometano anhidro. Después de agitar durante 20 min, se añadieron 20 ml de solución acuosa de HCl 0,5 M y 50 ml de MTBE. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó para dar cuantitativamente la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-1,3-heptandiona en bruto (un compuesto de fórmula VIII, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$; $\text{R}_2 = \text{OMe}$) que se purificó más por cromatografía RP para dar 0,7 g (70%) del material puro. Esta 1,3-dicetona se hizo reaccionar con 0,38 g de trietilamina (3,8 mmol, 2 equivalentes) y 0,44 g de TiCl_4 (2,2 mmol, 1,2 equivalentes) en diclorometano exactamente como se describe en el ejemplo 11 para dar 0,65 g (98% referido a la 1,3-dicetona) del compuesto del título.

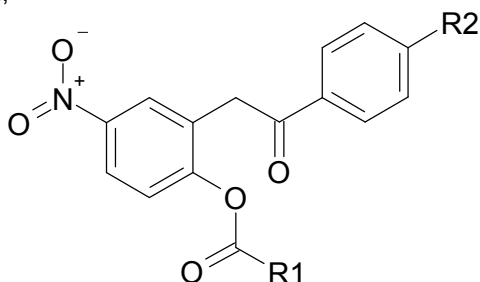
60 Ejemplo 16: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (un compuesto de fórmula I, $\text{R}_1 = \text{n-butilo}$, $\text{R}_2 = \text{OMe}$) utilizando acetato de tetrametilamonio como base B (método 1)

Se agitaron durante 2 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón 1,60 g (4,31 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) y 0,80 g (5,41 mmol; 1,25 equivalentes) de acetato de

- tetrametilamonio (90% de calidad técnica). La solución naranja oscuro-roja se transfirió rápidamente a 5,0 g (83 mmol) de ácido acético en agitación a 85°C. La solución amarilla brillante se agitó más a esta temperatura durante 14 horas. La mezcla se evaporó hasta un aceite amarillo y se trató con una solución caliente de 3,0 g (45 mmol) de hidróxido potásico (KOH al 85%) en 10 ml de agua durante 15 minutos. Después de la dilución con 30 ml de MTBE y 20 ml de agua fría, la sal potásica precipitada de 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 1) se recuperó por filtración (rendimiento 0,30 g, 21%). La fase de MTBE se lavó dos veces con 10 ml de NaOH 0,1 N acuoso, a continuación dos veces con 10 ml de HCl 2 N acuoso, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en metanol para dar 0,80 g del compuesto del título (rendimiento 53% y 67% referido al material de partida recuperado).
- 10 Ejemplo 17: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (un compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando cloruro de aluminio (método 2)
- 15 Se agitaron durante 48 horas a 90°C bajo atmósfera de argón 0,51 g (1,37 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2), 0,44 g (3,30 mmol) de cloruro de aluminio (AlCl₃) y 0,41 g (4,00 mmol) de trietilamina en 4 ml de 1,2-dicloroetano anhidro. La mezcla se absorbió en 5 ml de HCl 1 N y 10 ml de MTBE, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento 0,45 g, 93%) que cristalizó inmediatamente.
- 20 Ejemplo 18: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (un compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando valerato de 1-butil-3-metil-imidazolío o acetato de 1-butil-3-metil-imidazolío como base B (método 1)
- 25 Se preparó la sal valerato de manera análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos 1 y 6 en la publicación de patente WO 2006021304 utilizando ácido valérico en lugar de ácido acético. Se añadieron 3,00 g (8,08 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona bajo atmósfera de argón (ejemplo 2) a 2,00 g (8,00 mmol) de valerato de 1-butil-3-metil-imidazolío a 75°C. Después de agitar la solución durante 2 horas a esta temperatura, la mezcla se combinó con 3 ml de ácido acético, se agitó durante 1 hora a esta temperatura, se enfrió a temperatura ambiente y se enfrió con 10 ml de agua y 20 ml de MTBE. Se lavó una vez la fase orgánica con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (heptano/ácido acético como eluyente) para dar 1,36 g (48%) del compuesto del título cristalino.
- 30 La reacción se realizó también utilizando 0,14 g (0,59 mmol) del acetato de 1-butil-3-metil-imidazolío disponible en el mercado con 0,11 g (0,29 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) en las mismas condiciones de reacción descritas en el ejemplo 18. Comparando el cromatograma de LC-MS de la mezcla de reacción en bruto con el cromatograma obtenido a partir de la reacción con valerato de 1-butil-3-metil-imidazolío se sacó la conclusión que ambos métodos suministraban el compuesto de interés con rendimiento similar.
- 35 Ejemplo 19: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando tetracloruro de hierro (método 2)
- 40 Un matraz equipado con un condensador Dean-Stark se cargó con 20 ml de tolueno anhidro, 2,00 g (10,7 mmol, 2 equivalentes) de tri-n-butilamina, 2,00 g (5,39 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) y 0,05 g (0,30 mmol, 0,05 equivalentes) de FeCl₃ anhidro. La mezcla se mantuvo a la temperatura de reflujo mientras se eliminaba algo de tolueno durante la reacción. Después de 2,5 horas, el análisis RP-HPLC confirmó la conversión cuantitativa del compuesto de partida en el compuesto del título. La mezcla se absorbió en 20 ml de HCl 1 N y 20 ml de MTBE, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (rendimiento: 1,90 g, 99%).
- 45 Ejemplo 20: Síntesis de 2-n-butil-3-(4-metoxibenzoil)-5-nitrobenzofurano (compuesto de fórmula I, R1 = n-butilo, R2 = OMe) utilizando dicloruro de manganeso (método 2)
- 50 Se cargó un matraz equipado con un condensador Dean-Stark con 20 ml de tolueno anhidro, 2,00 g (10,7 mmol, 2 equivalentes) de tri-n-butilamina, 2,00 g (5,39 mmol) de 2-(2-pentanoiloxi-5-nitrofenil)-1-(4-metoxifenil)-etanona (ejemplo 2) y 0,06 g (0,47 mmol, 0,04 equivalentes) de MnCl₂ anhidro. La mezcla se mantuvo a la temperatura de reflujo mientras se eliminaba algo de tolueno durante la reacción. Después de 2,5 horas el análisis RP-HPLC confirmó la conversión cuantitativa del compuesto de partida en el compuesto del título. La mezcla se absorbió en 20 ml de HCl 1 N y 20 ml de MTBE, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para dar el compuesto del título (rendimiento: 1,90 g, 99%).
- 60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula VII,



VII

5

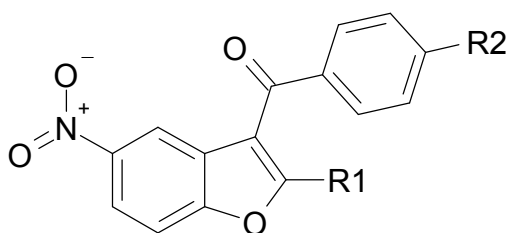
en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

10 y una de sus sales.

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



I

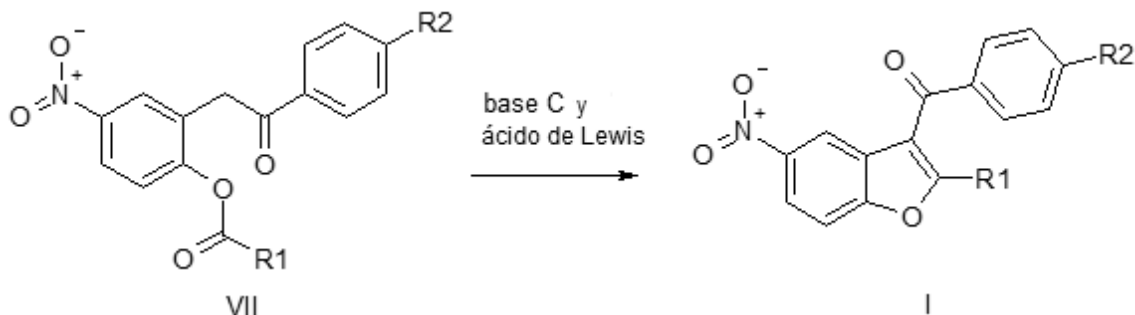
en la que

15 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

y una de sus sales;

que comprende



VII

I

20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con una base C y un ácido de Lewis,

en la que R1 y R2 en el compuesto de fórmula VII son cada uno como se define en la fórmula I.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que

25 la base C es trietilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N-metilimidazol, diisopropiletilamina o aspartaína;

y

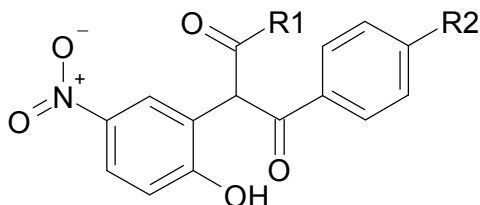
el ácido de Lewis es tetracloruro de titanio (TiCl₄), cloruro de aluminio (AlCl₃), cloruro de cinc (ZnCl₂), bromuro de cinc (ZnBr₂), cloruros de hierro (FeCl₂ y FeCl₃), acetilacetonatos de hierro (Fe[acac]₂ y Fe[acac]₃), acetatos de hierro (Fe[OAc]₂ y Fe[OAc]₃), dicloruro de manganeso (MnCl₂), dibromuro de manganeso (MnBr₂), acetatos de

30

manganeso ($Mn[OAc]_2$ y $Mn[OAc]_3$), acetilacetatos de manganeso ($Mn[acac]_3$ y $Mn[acac]_2$), tetracloruro de circonio ($ZrCl_4$), triflato de escandio ($Sc[OSO_2CF_3]_3$), tricloruro de escandio ($ScCl_3$), tetracloruro de estaño ($SnCl_4$), triflato de bismuto ($Bi[OSO_2CF_3]_3$), triflato de indio ($In[OSO_2CF_3]_3$) y tricloruro de cerio ($CeCl_3$),

5

4. Un compuesto de fórmula VIII



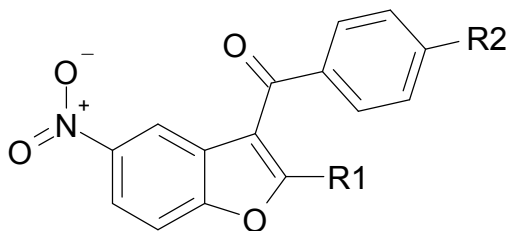
VIII

en la que

10 R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, $OCH_2C_6H_5$, F, Cl, Br u $OCH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$; y una de sus sales.

15 5. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I

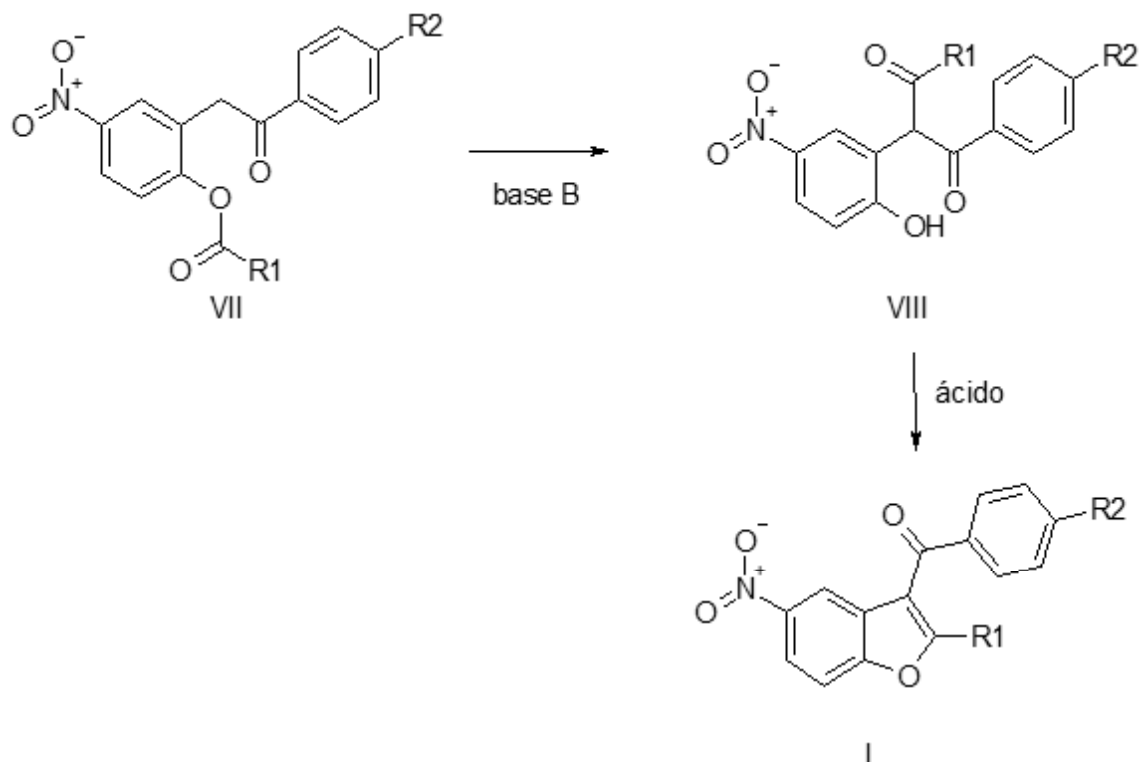


I

en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

20 R2 es metoxi, $OCH_2C_6H_5$, F, Cl, Br u $OCH_2CH_2CH_2N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_2$; y una de sus sales; que comprende



- a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;
 b) calentamiento de la 1,3-dicetona de fórmula VIII en un ácido proporcionando el compuesto de fórmula I;
 en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

5

6. Un procedimiento según la reivindicación 5 en el que la base B

es carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, terc-butóxido de sodio o de potasio, terc-pentóxido de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio, hidróxido o acetato de tetraalquilamonio en el que alquilo en cada resto de alquilo es independientemente de cada otro resto metilo, etilo, propilo, butilo o decilo y en el que uno o más restos alquilo pueden sustituirse por bencilo, un carboxilato de 1,3-dialquilimidazolío, en el que cada resto alquilo es independientemente de cada metilo, etilo, propilo o butilo y en el que carboxilato es acetato, propionato, butirato, pivaloato o valerato, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina, 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametil-guanidina, 1,1,2,3,3-pentametilguanidina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-eno, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno o 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina;

y

20 el ácido

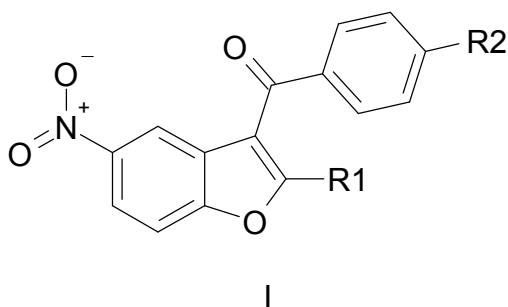
es ácido acético, ácido 2-cloro-acético, ácido metoxi-acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico o ácido pivalico o una mezcla de al menos 2 de susodichos ácidos.

7. Un procedimiento según las reivindicaciones 5 y/o 6, en el que el compuesto de fórmula VIII se aísla y a continuación se hace reaccionar con un ácido.

25

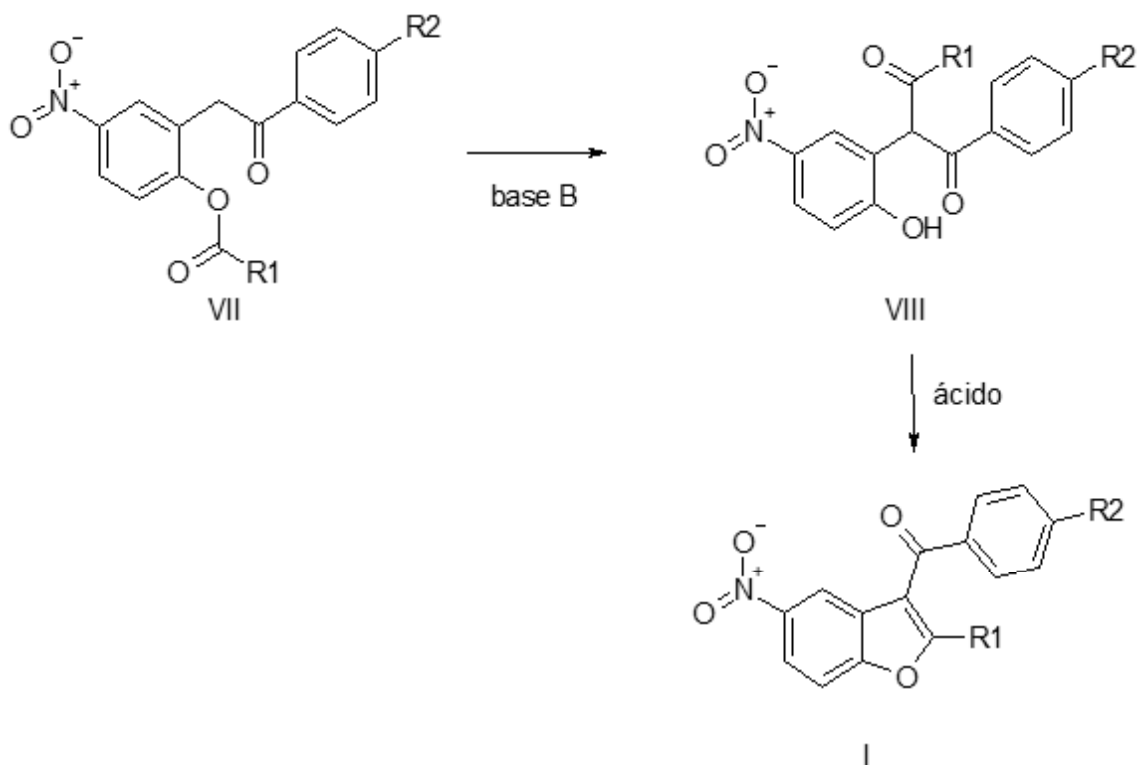
8. Un procedimiento según las reivindicaciones 5 y/o 6, en el que el compuesto de fórmula VIII se prepara *in situ* sin aislarse, y a continuación se hace reaccionar con un ácido.

9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I



en la que

- R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;
- 5 R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂; y una de sus sales; que comprende



- a) tratamiento del éster de fórmula VII con una base B que proporciona la 1,3-dicetona de fórmula VIII;
- 10 b) transformación de la 1,3-dicetona de fórmula VII en el compuesto de fórmula I utilizando una base C en combinación con un ácido de Lewis; en la que, en los compuestos de fórmulas VII y VIII, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula I.

10. Un procedimiento según la reivindicación 9, en el que
- 15 la base B es carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidruro potásico, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, terc-butóxido de sodio o de potasio, terc-pentóxido de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio, hidróxido o acetato de tetraalquilamonio en el que alquilo en cada resto de alquilo es independientemente de cada otro resto metilo, etilo, propilo, butilo o decilo y en el que uno
- 20 o más restos alquilo pueden sustituirse por bencilo, un carboxilato de 1,3-dialquilimidazolio, en el que cada resto alquilo es independientemente de cada metilo, etilo, propilo o butilo y en el que carboxilato es acetato, propionato, butirato, pivaloato o valerato, 1,1,3,3,-tetrametil-guanidina, 2-terc-butil-1,1,3,3,-tetrametilguanidina, 1,1,2,3,3-pentametilguanidina, 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno, 1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-eno o 2-terc-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosforina;
- 25

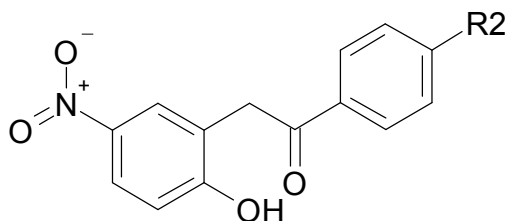
la base C es trietilamina, tri-n-butilamina, tri-n-propilamina, N-metilimidazol, diisopropiletilamina o aspartaína;

y el ácido de Lewis es tetracloruro de titanio (TiCl₄), cloruro de aluminio (AlCl₃), cloruro de cinc (ZnCl₂), bromuro de cinc (ZnBr₂), cloruros de hierro (FeCl₂ y FeCl₃), acetilacetatos de hierro (Fe[acac]₂ y Fe[acac]₃), acetatos de hierro (Fe[OAc]₂ y Fe[OAc]₃), dicloruro de manganeso (MnCl₂), dibromuro de manganeso (MnBr₂), acetatos de manganeso (Mn[OAc]₂ y Mn[OAc]₃), acetilacetatos de manganeso (Mn[acac]₃ y Mn[acac]₂), tetracloruro de circonio (ZrCl₄), triflato de escandio (Sc[OSO₂CF₃]₃), tricloruro de escandio (ScCl₃), tetracloruro de estaño (SnCl₄), triflato de bismuto (Bi[OSO₂CF₃]₃), triflato de indio (In[OSO₂CF₃]₃) y tricloruro de cerio (CeCl₃).

11. Un procedimiento según las reivindicaciones 9 y/o 10, en el que el compuesto de fórmula VIII se aísla y a continuación se hace reaccionar con una base C y un ácido de Lewis.

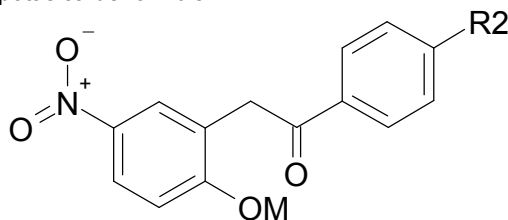
12. Un procedimiento según las reivindicaciones 9 y/o 10, en el que el compuesto de fórmula VIII se prepara *in situ* sin aislarse y a continuación se hace reaccionar con una base C y un ácido de Lewis.

13. Un procedimiento según una o más de las reivindicaciones 2, 3 y 5 a 12 que comprende, además, la etapa de reciclado de la cantidad potencialmente restante de compuestos sin reaccionar de fórmulas VII y VIII en la mezcla de reacción por hidrólisis alcalina con bases acuosas en forma de la 2-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-1-aril-etanona respectiva de fórmula IV



IV

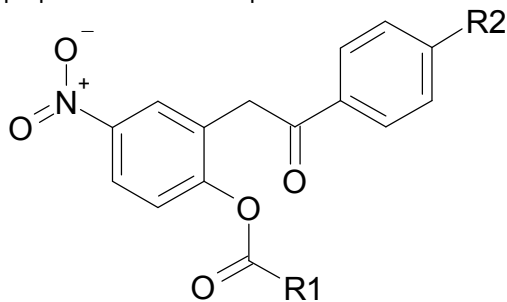
o la correspondiente sal sódica o potásica de fórmula V



V

en la que, en los compuestos de las fórmulas IV y V, R2 es como se define en la fórmula I.

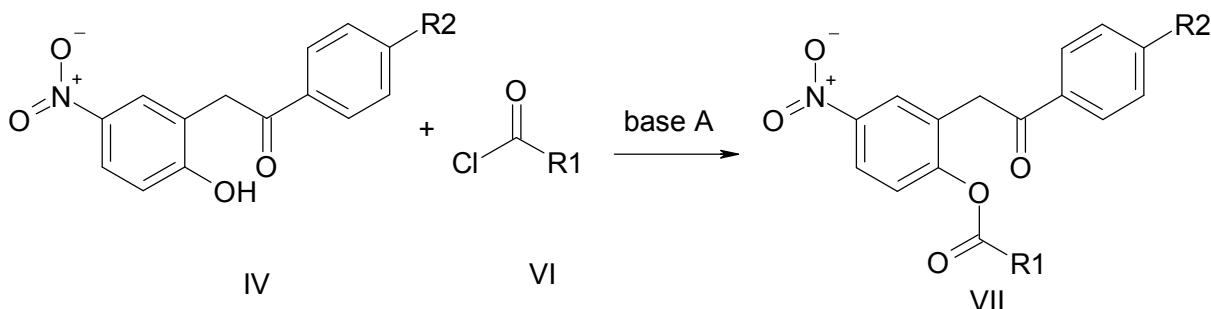
14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VII



VII

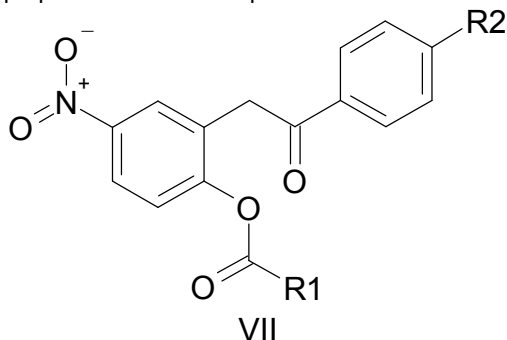
R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;
R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

y una de sus sales;
que comprende



5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII; en la que en los compuestos de las fórmulas IV y VI, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula VII



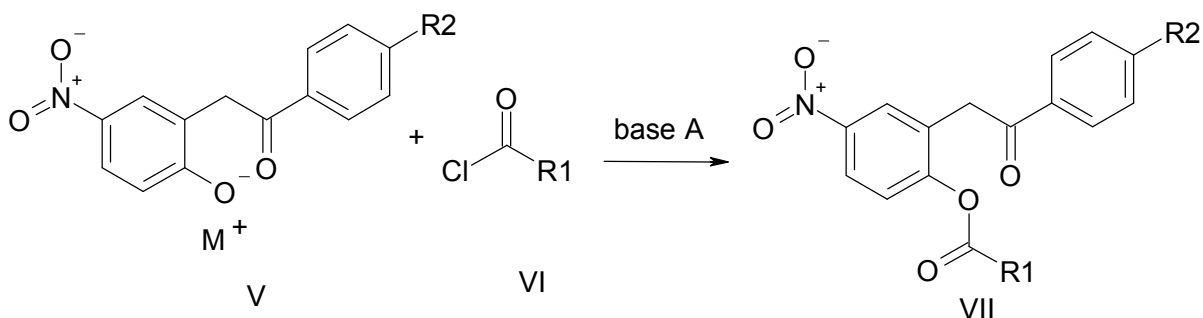
10

en la que

R1 es alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 átomos de carbono o cicloalquilo con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono;

R2 es metoxi, OCH₂C₆H₅, F, Cl, Br u OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂;

15 y una de sus sales;
que comprende



20 hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un cloruro ácido de fórmula VI en presencia de una base A proporcionando el éster de fórmula VII; en la que, en los compuestos de fórmulas V y VI, R1 y R2 son cada uno como se definen en la fórmula VII y M es Na o K.

16. Un procedimiento según las reivindicaciones 14 o 15, en el que

25 la base A es trietilamina, diisopropiletilamina, tri-n-butilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, NaOH, KOH, Na₂CO₃ y K₂CO₃.