

28 329

PATENTE DE INVENCIÓN

Br. 26.

281 829

24 OCT



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de benzofuranos sustituidos"

Solicitante:

SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES PRODUITS
CHIMIQUES DU MARLY, entidad belga, residente en 4,
Boulevard Piercot, LIEGE, Bélgica.

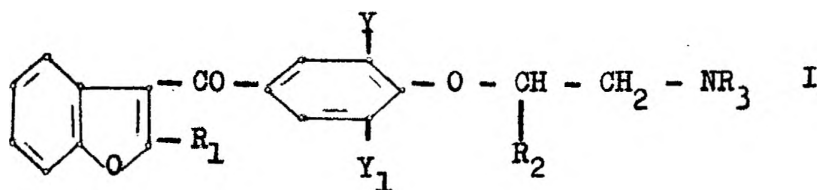
La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de benzofuranos sustituidos de la fórmula general

24 OCT.



-2-

281829



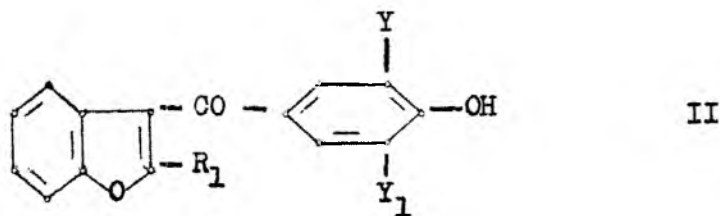
5.

en la cual R_1 representa un resto alquílico bajo, de C_1 hasta C_6 , R_2 un átomo de hidrógeno o un resto metílico, NR_3 un grupo de dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, piperidino, pirrolidino o morfolino e Y e Y_1 - que son iguales - un átomo de hidrógeno, yodo o bromo, así como las sales no tóxicas de estos benzofuranos.

10.

Los benzofuranos anteriores muestran, igual que sus sales no tóxicas, propiedades terapéuticas que son de interés, especialmente en las cuestiones del sistema vasoular y de los sistemas de éste derivados.

Los nuevos benzofuranos se obtienen partiendo de los benzofuranos de la fórmula



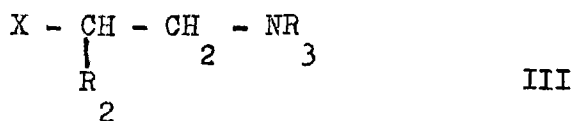
281829 240



- 3 -

donde R^1 e Y^1 tienen los significados antes mencionados. Para ello se los hace reaccionar en forma de una sal alcalina en un disolvente no miscible con agua con un β -halogenuro de amina alquímica N-disustituída, que tiene la fórmula siguiente:

5.



donde R^2 y NR^3 tienen los significados arriba mencionados, mientras que X es un halógeno. Entonces se separa el éter básico de la solución orgánica en la que ha sido formado y, se transforma en una sal no tóxica en este caso.

10.

Las distintas etapas que forman el procedimiento general arriba descrito se pueden indicar en detalle, por ejemplo como sigue:

15.

El compuesto de partida correspondiente a la fórmula II, arriba indicada, se disuelve en un disolvente no miscible con agua, preferentemente carbonato etílico, tolueno o benceno.

20.

La sal alcalina del benzofurano fenólico se forma agregándole a la solución fenólica un alcoholato alcalino de un alcohol que tenga un punto de ebullición inferior al del solvente empleado para disolver el benzofurano fenólico, con lo que más adelante resulta posible eliminar por destilación el alcohol en su totalidad.

25.

Después de destilar el alcohol y en-

- 4 - 28 18 29 OCT.



- friar se introduce en β -halogenuro de amina alquílica-N-sustituída de la fórmula III arriba indicada, que previamente se ha disuelto en un disolvente no miscible con agua, preferentemente los compuestos
5. arriba mencionados. Terminada esta adición se calienta progresivamente durante un período de tiempo de preferentemente hasta unas 5 horas, convenientemente a una temperatura de unos 60 hasta 100°C. Después de enfriar se extrae el producto en forma de sal, mediante
10. agitación con un ácido mineral diluido. Las soluciones ácidas se ponen fuertemente alcalinas con una lejía alcalina concentrada y se extraen varias veces, preferentemente con un solvente fácilmente volátil, tal como por ejemplo éter de petróleo, benzol,
15. tolueno ó éter. La solución básica orgánica se seca, por ejemplo, sobre carbonato potásico anhidro, y se filtra. Si el éter básico se ha de obtener en estado libre, entonces es suficiente destilar el disolvente. Si se quiere preparar una sal no tóxica, entonces el
20. filtrado se trata a continuación con el ácido correspondiente. En ciertos disolventes cristaliza la sal ya directamente. Si, como sucede algunas veces, la sal se separa en forma de melaza, entonces se decanta el líquido superior. El residuo se cristaliza en
25. un disolvente adecuado y la sal cristalizada se centrifuga y se seca.

De acuerdo con una modificación del presente procedimiento es posible obtener la sal no tóxica al efectuar la eterización del benzofurano fenólico en benzol o tolueno, sin que sea necesario

30.



extraer el éter básico. En este caso es suficiente eliminar el halogenuro alcalino formado y precipitar entonces la sal no tóxica del ter básico tratando la solución de reacción con el ácido adecuado.

5. El procedimiento general descrito se explica con más detalle en los ejemplos a continuación que sin embargo no son limitativos de la invención:

EJEMPLO I -

10. A) Etil-2-(β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato.

97 g de etilo-2-(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano se disolvieron en 500 cm³ de tolueno seco calentando a 60°C y a la solución se le agregaron 8,4 g de sodio en forma de metilato sódico en 200 cm³ de metanol.

- 15.

Todo el metanol empleado fué destilado calentando hasta que los vapores tuvieron una temperatura de unos 100°C.

20. Seguidamente se enfrió la suspensión de la sal sódica del fenol, hasta una temperatura de unos 50°C.

25. Entonces se gotea cloruro β -dietilamino etílico disuelto en tolueno, obtenido de 76 g de su clorohidrato, dentro de la solución y la mezcla se calentó agitando, progresivamente hasta una temperatura de unos 90°C. y esta temperatura se mantuvo durante unas 2 horas. Entonces se enfrió y se dejó reposar durante la noche, sedimentándose así el cloruro sódico.

30. La solución toluénica contenida en el



- éster dietilaminoetílico se extrajo agitando con so-
luciones acuosas de ácido clorhídrico cada vez más
diluídas. La extracción se continuó hasta que la so-
lución puesta alcalina no dió ninguna precipitación
más.
5. Las soluciones acuosas reunidas se la-
varon con éter, y después se pusieron fuertemente
alcalinas con sosa caústica. Se extrajo tres veces
con éter. Las capas orgánicas se lavaron con agua
y después se secaron sobre carbonato anhidro potá-
sico.
10. Para obtener el clorohidrato se filtró
el carbonato y el clorohidrato se precipitó enton-
ces de la solución de éter mediante una solución de
ácido clorhídrico en éter.
15. Después de haber dejado reposar la so-
lución durante algunas horas se decantó y el residuo
de clorohidrato en forma de melaza se recibió en
500 cm³ de acetatoetílico hirviendo.
20. Por enfriamiento cristalizó la sal.
Después de haber dejado reposar durante una noche
a 0°C se centrifugó, se lavó con acetatoetílico y
después con éter y se secó. Así se obtuvieron 110 g
de clorohidrato del etilo-2-(β-dietilaminoetoxi-4-
benzoil)-3-benzofurano. P.F. 114°C.
25. De la lejía madre se puede obtener una
segunda fracción.
- | | | | |
|----------------------|-------------|----------|----------|
| $C_{23}H_{28}O_3NCl$ | calculado: | N: 3,5 % | Cl: 8,8% |
| | encontrado: | 3,49% | 8,81% |
30. Si la reacción se efectúa en carbonato

24 OCT. 

-7- 281829

etílico en lugar de tolueno entonces se obtiene, partiendo de 130 g de etilo-2-(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano, u-n rendimiento total de 82 g.

B) Etil-2-(β-dimetilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato.

5.

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo I, A se obtuvo por reacción de etil-2-(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano con cloruro β-dimetilaminoetílico en carbonato etílico el etil-2-(β-dimetilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato fuertemente higroscópico se cristalizó de una mezcla de acetato etílico y éter.

10.

$C_{21}H_{24}O_3NCl$ calculado: C 67,3 % H 6,47% N 3,74% Cl 9,5%
encontrado: 67,5% 6,62% 4,09% 9,8%

15.

C) Etil-2-(β-piperidinoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo I A se obtuvo por reacción de etil-2-(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano con cloruro β-piperidinoetílico en carbonato etílico el etil-2-(β-piperidinoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano cuyo clorohidrato, después de recrystalizar de acetato etílico, funde a 122°.

20.

$C_{24}H_{28}O_3NCl$ calculado: C 69,46% H 6,80% Cl 8,58%
encontrado: 69,10% 7,05% 8,33%

25.

D) Etil-2-(β-morfolinoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

Según el procedimiento descrito en el Ejemplo I A se obtuvo por reacción de etil-2-(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano con cloruro β-morfolino-

30.

24 OCT. 281 829



etílico en carbonato etílico el etil-2-(β -morfolino-
etoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato,
después de recristalizar de una mezcla de metanol-ace-
tona, funde a 198-200°C.

5. $C_{23}H_{26}O_4NCl$ calculado: C 66,4% H 6,30% N 3,36% Cl 8,55%
encontrado: 66,23% 6,49% 3,37% 8,51%

E) Neohexil-2-(β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzo-
furano y su clorohidrato

Según el procedimiento descrito en el

10. Ejemplo I A se obtuvo por reacción de neohexil-2-(hidro-
xi-4-benzoil)-3-benzofurano con cloruro β -dietilami-
noetílico en carbonato etílico el neohexil-2-(β -dietil-
aminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato,
después de recristalizar de una mezcla de acetato etí-
lico-éter, funde a 172°C.

15. $C_{27}H_{36}O_3NCl$ calculado: C 70,5% H 7,91% N 3,02% Cl 7,72%
encontrado: 70,4% 7,86% 3,10% 7,86%

F) Etil-2-(β -pirrolidinoetoxi-4-benzoil)-3-benzofura-
no y su clorohidrato

Según el procedimiento descrito en el

20. Ejemplo I A se obtuvo por reacción de etil-2-(hidro-
xi-4-benzoil)-3-benzofurano con bromuro β -pirrolidino-
etílico en carbonato etílico el etil-2-(β -pirrolidi-
noetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato,
después de recristalizar de una mezcla de metanol-
acetato etílico, funde a 174°C.

25. $C_{23}H_{26}O_3NCl$ Calculado: C 69,08% H 6,55% N 3,51% Cl 8,90%
Encontrado: 69,38% 6,92% 3,55% 8,75%

G) n-butil-2-(β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofu-
rano y su clorohidrato

30.

24 OCT.



- 9 -

281829

- Según el procedimiento descrito en el Ejemplo I A se obtuvo por reacción de n-butil-2-(hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano con cloruro β -dietilaminoetílico en carbonato etílico el n-butil-2-(β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato funde, después de recristalizar de una mezcla de acetato etílico-éter, a 102°C.
5. C H O NCl Calculado: C 69,7% H 7,44% N 3,25% Cl 8,27%
 25 32 3 Encontrado: 68,3% 8,02% 3,38% 8,11%
10. EJEMPLO II -
a) Butil-2-(diyodo-3,5- β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato.
- 135 g de butil-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano disueltos en 600 cm³ de carbonato etílico se trataron como en el Ejemplo I con 5,7 g de sodio.
15. La cloroamina, obtenida de 51,6 g de su clorohidrato en carbonato etílico, se introdujo en una suspensión de la sal sódica. Después de efectuar las reacciones y las etapas de aislamiento descritas en el Ejemplo I A se recibió la precipitación de clorohidrato, obtenido en forma de melaza, finalmente en acetona hirviendo. Se obtuvieron 130 g de el clorohidrato del butil-3-(diyodo-3,5- β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano en forma de un polvo cristalino que funde a 156°C. Si después de la alcalinización de las soluciones acuosas que contienen el éter básico se extrae con benzol en lugar de éter (como en el Ejemplo I, A) entonces se puede obtener, después de secar la solución benzólica del éter básico, direc-
- 20.
- 25.
- 30.

281829



- tamente, el clorohidrato en forma cristalina si esta solución benzólica se trata con ácido clorhídrico gaseoso o con una solución benzólica del mismo. En igual forma se puede, cuando la eterización se efectúa en benzol o tolueno en lugar de un carbonato etílico, enfriar después de la reacción con el cloruro β -dietilaminoetilico, filtrar el NaCl formado durante la reacción en presencia de carbón activo y después precipitar el clorohidrato directamente en forma cristalina introduciendo gas clorhídrico hasta que la reacción sea justamente ácida.

5.

10.

$C_{25}H_{30}J_2O_3NCl$	Calculado:	C 44,04%	H 4,44%	N 2,06%
	Encontrado:	43,71%	4,39%	2,07%
	Calculado:	Cl 5,20%	J 37,25%	
	Encontrado:	5,26%	36,95%	

15.

B) Etil-2-(diyodo-3,5- β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y sus clorohidrato, nitrato y sulfato ácido

20.

Según el mismo procedimiento se obtuvo de etil-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano el correspondiente derivado β -dietilaminoetoxilado, cuyo clorohidrato, después de recrystalizar de acetona, fundió a 152°C.

25.

$C_{23}H_{26}O_3NJ_2Cl$	Calculado:	C 42,26%	H 4,11%	N 2,14%	Cl 5,4%
	Encontrado:	42,34%	4,37%	2,33%	5,79%

El nitrato, que se obtuvo precipitando la sal de la base mediante una solución de ácido nítrico etérico, fundió, después de recrystalizar de una mezcla de acetona y acetato etílico, a 129°C.



281 82 2400

$C_{23}H_{26}O_6J_2N_2$ Calculado: C 40,58% H 3,82% N 4,12%
 Encontrado: 40,93% 4,00% 4,14%

El sulfato ácido, que se obtuvo por precipitación mediante una solución ácido sulfúrica eté-
 rica, fundió, después de recrystalizar de una mezcla
 de acetona y acetato etílico, a 154°C

5.

$C_{23}H_{27}O_7J_2NS$ Calculado: C 38,65% H: 3,81% N 1,96%
 Encontrado: 38,94% 3,88% 1,92%

10.

C) n-propil-2-(diyodo-3,5-β-dietilaminoetoxi-4-ben-
 zoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

De n-propil-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-ben-
 zoil)-3-benzofurano se obtuvo el correspondiente deri-
 vado β -dietilaminoetoxi, cuyo clorohidrato, después
 de recrystalizar de una mezcla de metanol-acetona,
 fundió a 166°C.

15.

$C_{24}H_{28}O_3J_2NCl$ Calculado: C 43,2% H 4,22% N 2,10% Cl 5,32%
 Encontrado: 43,24% 4,39% 2,12% 5,25%

B) Isopropil-2-(diyodo-3,5-β-dietilaminoetoxi-4-benzoil)-
 -3-benzofurano y su clorohidrato

20.

De isopropil-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-
 benzoil)-3-benzofurano se obtuvo el correspondiente
 derivado de β -dietilaminoetoxi, cuyo clorohidrato,
 después de recrystalizar de una mezcla de acetona y
 acetato etílico, fundió a 172°C.

25.

$C_{24}H_{28}O_3J_2NCl$ Calculado: C 43,2 % H 4,22% N 2,10% Cl 5,32%
 Encontrado 43,27% 4,55% 2,07% 5,45%

E) Metil-2-(diyodo-3,5-β-dietilaminoetoxi-4-benzoil)-
 -3-benzofurano y su clorohidrato

30.

De metilo-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-ben-
 zoil)-3-benzofurano se obtuvo el correspondiente deri-

281829

24 OCT. 1903



vado de β -dietilaminoetoxi, cuyo clorohidrato, después de recristalizar de acetona, fundió a 153°C.

$C_{22}H_{24}O_3J_2NCl$ Calculado: C 41,30% H 3,63% N 2,19% Cl 5,56%

Encontrado: 41,55% 4,08% 2,40% 5,49%

5. F) Neopentil-2-(diyodo-3,5- β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

De neopentil-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano se obtuvo el correspondiente derivado de β -dietilaminoetoxi, cuyo clorohidrato, después de recristalizar de una mezcla de metanol-acetona, fundió a 169°C.

$C_{26}H_{32}O_3J_2NCl$ Calculado: C 44,88% H 4,61% N 2,01% Cl 5,09%

Encontrado: 44,92% 4,88% 2,05% 4,95%

15. G) Neohexil-2-(diyodo-3,5- β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

De neohexil-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano se obtuvo el correspondiente derivado de β -dietilaminoetoxi, cuyo clorohidrato, después de recristalizar de una mezcla de acetona y acetato etílico, fundió a 150°C.

$C_{27}H_{34}O_3J_2NCl$ Calculado: C 45,68% H 4,83% N 1,98% Cl 5,0%

Encontrado: 45,86% 4,75% 2,19% 4,82%

20. H) n-pentil-2-(diyodo-3,5- β -dietilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

De n-pentilo-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano se obtuvo el correspondiente derivado β -dietilaminoetoxilado, cuyo clorohidrato fundió, después de cristalizar de acetato etílico, a 155°C.

25.

24 OCT



C H O J NCl Calculado: C 44,80% H 4,64% N 2,04% Cl 5,10%
26 32 3 2

Encontrado: 44,93% 4,99% 2,04% 5,07%

I) Etil-2-(dibromo-3,5-β-dietilaminoetoxi-4-benzoil)-
-3-benzofurano y su clorohidrato.

5. De etilo-2-(dibromo-3,5-hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano se obtuvo el correspondiente derivado β-dietilaminoetoxilado, cuyo clorohidrato fundió a 150°C después de cristalizar de una mezcla de acetato etílico y éter.

10. C H O Br NCl Calculado: C 94,36% H 4,68% Cl 6,34 N 2,51%
23 26 3 2

Encontrado: 49,56% 4,92 6,35% 2,57%

EJEMPLO III-

A) Etil-2-(diyodo-3,5-β-N-piperidinoetoxi-4-benzoil)-
-3-benzofurano y su clorohidrato.

15. Según el procedimiento del Ejemplo II A, pero partiendo de etil-2-(diyodo-3,5-hidroxi-4-benzoil)-3-benzofurano y empleando el β-cloro-N-piperidinoetano se obtuvo el etil-2-(diyodo-3,5-β-N-piperidinoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato fundió a 172-173°C después de cristalizar de una mezcla de acetona y acetato etílico.

20. C H O J NCl Calculado: C 43,30% H 3,94% N 1,96% Cl 5,33%
24 26 3 2

Encontrado: 43,60% 4,20% 1,92% 5,43%

B) Etil-2-(diyodo-3,5-β-(di-n-propilamino)-etoxi-4-benzoil)-
-3-benzofurano y su clorohidrato.

25. Partiendo del mismo benzofurano que se empleó en el Ejemplo XII A, y usando el β-cloro-N-(di-n-propilamino)-etano se obtuvo el etilo-2-(diyodo-3,5-β-(di-n-propilamino)-etoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato fundió a 170°C después

30.

281829



de cristalizar de una mezcla de metanol y cetona metiletílica.

$C_{25}H_{30}O_3J_2NCl$ Calculado: C 44,02% H 4,40% N 2,05% Cl 5,20%
Encontrado: 44,10% 4,54% 2,09% 5,22%

5. C) Etil-2-(diyodo-3,5-(α -metil- β -N-piperidinoetoxi)-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

Partiendo del mismo benzofurano como en el Ejemplo III, A y empleando el β -bromo-N-piperidinopropano se obtuvo el etil-2-(diyodo-3,5-(α -metilo- β -N-piperidinoetoxi)-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato fundió a 176°C después de cristalizar de acetona.

10.

$C_{25}H_{28}O_3J_2NCl$ Calculado: C 44,20% H 4,20% N 2,06%
Encontrado: 44,42% 4,70% 2,08%

15.

Calculado: Cl 5,22% J 37,3%
Encontrado: 5,30% 36,75%

D) Etil-2-(diyodo-3,5-(β -N-dimetilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

Partiendo del mismo benzofurano como en el Ejemplo III, A y empleando el β -cloro-N-dimetilaminoetano se obtuvo el etil-2-(diyodo-3,5-(β -N-dimetilaminoetoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clorohidrato fundió a 170°C después de recrystalizar de una mezcla de acetona y acetato etílico.

20.

25.

$C_{21}H_{22}O_3J_2NCl$ Calculado: C 40,31% H 3,54% Cl 5,67%
Encontrado: 40,20% 3,85% 5,63%

E) Etil-2-(diyodo-3,5-(α -metil- β -N-dimetilaminoetoxi)-4-benzoil)-3-benzofurano y su clorohidrato

Partiendo del mismo benzofurano como en el Ejemplo III, A y empleando el β -cloro-N-dime-

30.



tilaminopropano se obtuvo el etil-2-(diyodo-3,5-
 -(α -metil- β -N-dimetilaminoetoxi)-4-benzoil)-3-benzo-
 furano, cuyo clorohidrato fundió a 178°C después de
 recristalizar de una mezcla de metanol y acetona.

5. $C_{22}H_{24}O_2J_2NCl$ Calculado: C 41,3% H 3,78% N 2,14% Cl 5,54%
 Encontrado: 41,8% 3,95% 2,22% 5,55%

F) Etil-2-(diyodo-3,5-(β -N-pirrolidinoetoxi-4-benzoil)-
 -3-benzofurano

10. Se partió del mismo benzofurano como en
 el Ejemplo III, A y se empleo β -bromo-N-pirrolidino-
 etano obteniéndose así el etil-2-(diyodo-3,5-(β -N-
 pirrolidino etoxi-4-benzoil)-3-benzofurano, cuyo clo-
 rohidrato fundió a 189°C después de recristalizar de
 una mezcla de metanol-acetona.

15. $C_{23}H_{24}O_2J_2NCl$ Calculado: C 42,40% H 3,72% J 38,9% N 2,15% Cl 5,45%
 Encontrado: 42,40% 3,98% 38,3% 2,20% 5,31%

N O T A

20. Descrita suficientemente la naturaleza
 del invento así como la manera de realizarlo en la
 práctica, debe hacerse constar que las disposicio-
 nes anteriormente indicadas son susceptibles de mo-
 dificaciones de detalle en cuanto no alteren su
 principio fundamental. También se hace constar que
 el invento se refiere a una Solicitud de Patente
 presentada en Bélgica con fecha 24 de noviembre de
 1.961, nº S 76824 IVb/12 que acogióndose, por lo tan-
 to, a los beneficios que conceden los Convenios
 Internacionales en vigor y siendo lo que constitu-
 ye la esencia del referido invento y por lo que se
 25. solicita Patente de Invención por 20 años en España:
 30.

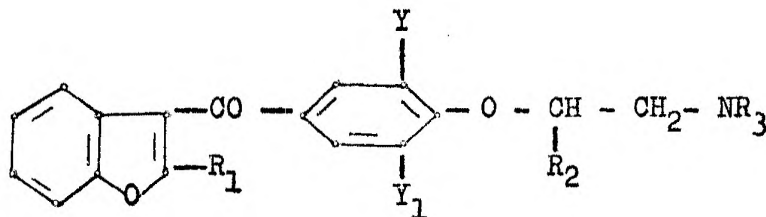
24 OCT. 1939

281 829

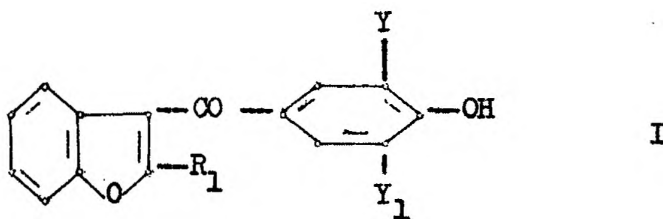


"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE BENZOFURANOS SUSTITUI-
DOS"; caracterizándose por lo siguiente:

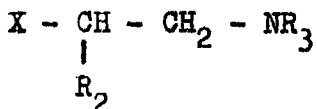
1ª - Procedimiento de obtención de ben-
zofuranos sustituidos de la fórmula general



5. donde R_1 representa un resto alquílico de C_1 hasta C_6 , R_2 un átomo de hidrógeno o un resto metílico, NR_3 un grupo de dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, piperidino, pirrolidino o morfolino, e Y e Y_1 , que son iguales, un átomo de hidrógeno, yodo o bromo, así como las sales no tóxicas de estos benzofuranos, caracterizado, porque un benzofurano de la fórmula
- 10.



15. donde R_1 e Y e Y_1 tienen los significados antes mencionados, en forma de una sal alcalina y en un disolvente no miscible con agua, reacciona con un β -halogenuro de amina alquímica N-sustituída de la fórmula



donde R_2 y NR_3 tienen los significados arriba mencionados y X representa un átomo de halógeno, se separa el éter benzofuránico básico de la solución orgánica y, en caso dado, este éter básico se transforma en la forma usual en una sal no tóxica.

5.

2ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se emplea un producto de partida en el que R_1 representa un grupo de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, n-pentilo, neopentilo o neohexilo.

10.

3ª - Procedimiento, según la reivindicación 1ª y 2ª, caracterizado porque como disolvente no miscible con agua se emplea carbonato etílico, benzol o tolueno.

15.

4ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1 hasta 3ª, caracterizado porque como sal benzofuránica se emplea la sal potásica o sódica.

20.

5ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª hasta 4ª, caracterizado porque se emplea una amina clorada o bromazada.

25.

6ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª hasta 5ª, caracterizado porque la reacción entre la sal alcalina del benzofurano fenólico y el β -halogenuro de la amina alquímica N-sustituída se efectúa a una temperatura entre 60 y 100°C.

7ª - Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª hasta 6ª, caracterizado porque el

281 829



5. éter benzofuránico básico se separa de la solución orgánica extrayéndola, con una solución acuosa de ácido mineral, como sal de ácido mineral; de la sal del ácido mineral se regenera el éter básico libre, el éter básico libre se recibe entonces en un disolvente orgánico y después de secar y filtrar la solución se aísla de esta solución por destilación.
10. 8^a - Procedimiento, según la reivindicación 7^a, caracterizado porque como disolvente orgánico se emplea un disolvente fácilmente volátil, tal como éter de petróleo, benzol, tolueno o éter.
15. 9^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 7^a y 8^a, caracterizado porque el éter básico recibido en un disolvente orgánico se trata con un ácido, disuelto preferentemente en un disolvente orgánico para formar una sal no tóxica.
20. 10^a - Procedimiento, según la reivindicación 1^a hasta 6^a, caracterizado porque se obtiene directamente la sal no tóxica reaccionado la sal alcalina del benzofurano con el β -halogenuro de la amina alquílica N-sustituída en tolueno o benzol, se separa el halogenuro alcalino formado y la solución se trata con el ácido correspondiente.
25. 11^a - Procedimiento, según la reivindicación 9^a y 10^a, caracterizado porque como ácido se emplea ácido clorhídrico gaseoso, ácido sulfúrico o ácido nítrico.
30. 12^a - Procedimiento, según las reivindicaciones 9^a hasta 10^a, caracterizado porque la sal no tóxica obtenida se recibe en un disolvente ade-

281829



cuado para la recristalización.

13ª.- Procedimiento, según la reivindicación 12ª, caracterizado porque como disolvente se emplea metanol, acetona, cetona metilefílica, eter. acetato etílico o una mezcla de estos.

5.

14ª.- Procedimiento de obtención de benzofuranos sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

10.

Madrid,

21. 1962

SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES
PRODUITS CHIMIQUES DU MARLY.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET