

RAN 4020/11 F

434 475



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOFURANO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

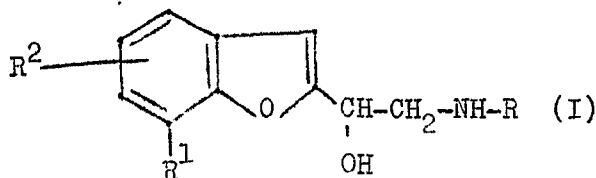
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de benzofurano y a un procedimiento para su preparación.

Los nuevos derivados de benzofurano suministrados por este invento son compuestos de la fórmula general

5.

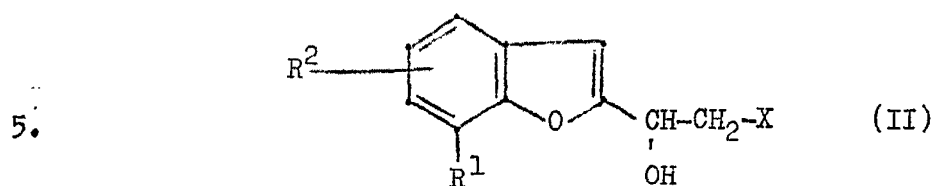




- en la que R representa un grupo alquílico inferior, R^1 representa un grupo alílico y R^2 representa hidrógeno o una substitución 5- o 6-(alquílica inferior), 4,6- o 5,6-di(alquílica inferior) o 5-alílica,
5. y sus sales de adición de ácido.
- Se apreciará que la expresión "alquilo inferior" se usa en esta descripción para significar grupos alquílicos de cadena recta y de cadena ramificada que contienen un número relativamente bajo de átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, secubutilo y terci butilo). Una clase interesante de los derivados proporcionados por este invento comprende los compuestos de la fórmula I en que R^2 representa substitución 5- o 6-(alquílica inferior) o 4,6- o 5,6-di(alquílica inferior), en especial 5-(alquílica inferior), y sus sales de adición de ácido. Otra clase interesante de los derivados proporcionados por el invento comprende los compuestos de la fórmula I en que R^2 representa substitución 5-alílica, es decir, los compuestos 5,7-dialílicos, y sus sales de adición de ácido. Una clase especialmente interesante de los derivados proporcionados por el invento comprende los compuestos de la fórmula I, en que R representa el grupo isopropílico y sus sales de adición de ácido.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Según el procedimiento establecido por este invento, los nuevos derivados antes mencionados se preparan



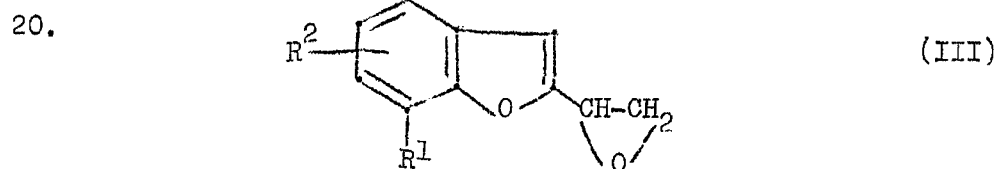
haciendo reaccionar una halo-hidrina de la fórmula general



10. donde R^1 y R^2 tienen el significado que se ha expuesto antes, mientras que X es cloro o bromo, en presencia de un agente aceptor de ácido, con una amina de la fórmula



15. donde R tiene el significado expuesto antes, o haciendo reaccionar un epóxido de la fórmula general



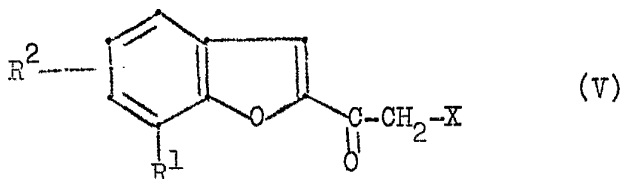


donde R^1 y R^2 tienen el significado
expuesto antes,

con una amina de la fórmula IV anterior y, si se desea,
convirtiendo el producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

5.

Los materiales de partida halohidrínicos de la
fórmula II pueden obtenerse reduciendo una halocetona de la
fórmula general



en la que R^1 , R^2 y X tienen el significado
expuesto antes,

con un borohidruro de metal alcalino o con isopropóxido de
aluminio en isopropanol.

15.

La reducción de una material halocetónico de la
fórmula V con un borohidruro de metal alcalino (de convenien-
cia, borohidruro sódico) puede efectuarse apropiadamente a
temperatura de 20°C o menos (de preferencia, a 0°C-20°C). La
reducción se efectua convenientemente en presencia de un
disolvente que sea inerte en las condiciones de la reducción.
Se ha comprobado que los alcoholes inferiores (por ejemplo,

20.

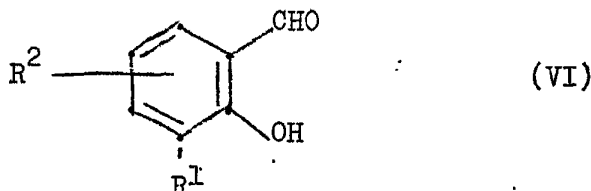


el etanol) y el dioxano acuoso son aptos para este fin. La reducción de los materiales halocetónicos de la fórmula V con isopropóxido de aluminio en isopropanol se efectúa preferentemente a temperatura elevada.

5. Los materiales de partida epóxidos de la fórmula III pueden obtenerse por deshidrogenación de las halohidrinas de la fórmula II.

Esta deshidrohalogenación puede realizarse convenientemente por tratamiento a la temperatura ambiente con un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido potásico) disuelto en un alcohol inferior (en especial, metanol) o suspendido en un disolvente orgánico no polar, como el benceno.

Las halocetonas de la fórmula V pueden obtenerse, por ejemplo, convirtiendo un aldehído salicílico sustituido, de la fórmula



20. donde R^1 y R^2 tienen el significado que se ha expuesto antes,

en una sal alcalinometálica, haciendo reaccionar esta sal con cloro-acetona y clorando o bromando el 2-acetil-benzofurano sustituido resultante. La conversión del aldehído salicílico sustituido de la fórmula VI en una sal alcalinometálica puede llevarse a

25. cabo convenientemente por tratamiento con un hidroxido alcalinome



- salicílico en un alcohol inferior (por ejemplo, hidróxido potásico etanólico). La reacción de la sal con la cloroacetona puede efectuarse convenientemente en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol inferior, como el etanol).
5. La cloración se efectúa convenientemente por tratamiento con cloruro de sulfurilo en un disolvente orgánico inerte (de preferencia, cloroformo); pero la bromación se lleva a cabo convenientemente utilizando bromuro cúprico en una mezcla de acetato de etilo y cloroformo. Los aldehidos salicílicos substituidos de la fórmula VI anterior en que R^2 representa substitución alquilica inferior pueden obtenerse, por ejemplo, ya sea convirtiendo el correspondiente aldehido salicílico en que R^1 está ausente en su éter alílico y sometiendo este éter a una reordenación de CLAISEN, ya sea haciendo reaccionar el
 15. fenol, apropiadamente substituido, con éter diclorometilmetílico y tetracloruro de titanio en cloruro de metileno o utilizando hexametilentetramina en las condiciones de una reacción DUFF. El aldehido 3,5-dialil-salicílico de la fórmula VI puede obtenerse, por ejemplo, convirtiendo aldehido salicílico en su éter alílico, sometiendo este éter a una reordenación de CLAISEN, convirtiendo el aldehido 3-alil-salicílico resultante en su éter alílico y sometiendo el éter resultante a una reordenación de CLAISEN.
 - 20.



Una clase interesante de las halo-cetonas de la fórmula V comprende aquellas en las que R^2 representa una sustitución 5- o 6-(alquílica inferior) o 4,6- o 5,6-di-(alquílica inferior), y en especial 5-(alquílica inferior). Otra

5. clase interesante de las halo-cetonas son aquellas en las que R^2 representa sustitución 5-alílica, es decir, los compuestos 5,7-dialílicos. Halo-cetonas especialmente interesantes son el 2-cloroacetil-7-alil-benzofurano, el 2-cloro-acetil-5-metil-7-alil-benzofurano y el 2-cloro-acetil-5,7-dialil-benzofurano.
10. La reacción de una halohidrina de la fórmula II con una amina de la fórmula IV puede efectuarse convenientemente calentando la halohidrina con un mol, por lo menos, de la amina, a temperatura elevada (por ejemplo, 50 a 100°C) y en presencia de un agente aceptor de ácido apropiado. Agentes
15. aceptores de ácido apropiados son, por ejemplo, los carbonatos alcalinometálicos, la piridina, o de preferencia, un exceso de la propia amina. En consecuencia, la reacción se efectúa de preferencia utilizando 2 moles, por lo menos, de amina por cada mol de halohidrina. El calentamiento puede efec-
20. tuarse en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol inferior, como el etanol o el isopropanol); pero, salvo cuando es necesaria la disolución del agente aceptor de ácido, esto no es esencial. El calentamiento puede realizarse también en una autoclave, y este



procedimiento es ventajoso cuando se utilizan aminas de fácil volatilidad. La isopropilamina es una amina de la fórmula IV especialmente interesante.

5. La reacción de un epóxido de la fórmula III con una amina de la fórmula IV puede efectuarse por calentamiento del epóxido con la amina a temperatura elevada (por ejemplo, 50 a 100°C). Se prefiere usar un exceso de la amina en esta reacción. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, benceno), a la temperatura ambiente y en presencia de eterato de trifluoruro bórico.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I contienen un átomo de carbono asimétrico y se presentan en forma de un racemato estereoisomérico. Este racemato puede ser separado en sus isómeros ópticos de acuerdo con métodos ya de sí conocidos; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales.
- 15.

- Las sales de adición de ácido proporcionadas por este invento se forman con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico) y con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido tartárico, ácido maléico, ácido cítrico y ácidos tolueno sulfónicos).
- 20.

Los compuestos de la fórmula I sus sales de



- adición de ácido son útiles como agentes bloqueadores adrenérgicos (efectos del tipo beta) en el tratamiento de los trastornos cardíacos, como la arritmia cardíaca y la angina de pecho. Los compuestos de la fórmula I en los que R^1 y/o R^2 son alilo resultan también útiles porque pueden convertirse fácilmente en los correspondientes compuestos en los que R^1 y/o R^2 representan un grupo propílico y en sus derivados 2,3-dihidro.
- 5.
- Los nuevos derivados establecidos por este invento
10. pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla con un vehículo farmacéutico compatible. El preparado farmacéutico puede componerse para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Los preparados sólidos para administración oral incluyen
15. las pastillas, las píldoras, los polvos, las cápsulas y los granulados, y el vehículo puede ser inorgánico (por ejemplo, talco) u orgánico (por ejemplo, lactosa o almidón). Asimismo pueden hallarse presentes aditivos tales como el estearato de magnesio (un lubricante) Los preparados líquidos para administración oral incluyen las emulsiones, las soluciones y las sus
20. pensiones, y en ellos pueden hallarse presentes los diluentes que se suelen usar en farmacia (por ejemplo, agua y jalea de petróleo). Los preparados líquidos pueden tener forma de soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no
25. acuosas. Medios de suspensión útiles son los polioxietilón-



glicoles y los aceites vegetales. Asimismo pueden hallarse presentes agentes emulgentes, agentes dispersantes y otros coadyuvantes.

5. Los preparados farmacéuticos pueden someterse a las operaciones farmacéuticas usuales, tales como la esterilización, y pueden estar combinados con otros materiales de valor terapéutico.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento establecido por este invento.

10. EJEMPLO 1

A) Preparación del material de partida:

- Una solución de 243 g (1,5 moles) de aldehído 3-alil-salicílico en 1000 cc de etanol se trató a 20°C y agitando con una solución de 91,5 g de hidróxido potásico en 500 cc de etanol. A la sal potásica resultante, de color amarillo, se añadieron con agitación y en el curso de 1/2 hora 146 g de cloro-acetona. La temperatura de la mezcla subió hasta 40°C. A continuación se agitó la mezcla a 20°C durante 20 horas y al final de este tiempo se añadió agua y se eliminó bajo presión reducida la mayor parte del etanol. Se extrajo el residuo tres veces con éter, y los extractos combinados se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La destilación de la solución socada dio 184 g de 2-acetil-7-alil-



-benzofurano, de punto de ebullición 110-140°C/0,3 mm. La cristalización en isopropanol dio 144 g de placas incoloras, con punto de fusión de 45 a 47°C.

- Se disolvieron en 690 cc de cloroformo 115 g de
5. 2-acetil-7-alil-benzofurano, y se trató esta solución a gotas, agitando y en el curso de 1/2 hora, con 55,2 cc de cloruro de sulfurilo. Se calentó la mezcla despacio hasta la temperatura de reflujo (en el curso de 20 minutos) y se prosiguió calentándola en reflujo suave durante 2.1/2 horas. Después del enfriamiento,
10. se vertió la mezcla en hielo y se extrajo la capa acuosa, varias veces, con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron con solución de carbonato sódico y con agua y se secaron sobre sulfato sódico. Filtrando y evaporando la solución seca-
15. da, se obtuvieron 61 g de 2-cloroacetil-7-alil-benzofurano, que fundió a 59-62°C después de cristalización en un pequeño volumen de etanol. La recristalización en éter de petróleo (gama de ebullición, 40-60°C) dio 40,2 g de material puro, con punto de fusión de 66 a 67°C.

20. 39,1 g de 2-cloroacetil-7-alil-benzofurano en 167 cc de dioxano y 42 cc de agua se trataron en porciones, con agitación, en el curso de 1/2 hora y a 0°C, con 4 g de borohidruro sódico. Al cabo de varias horas a 20°C, se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se añadió agua al residuo y



se extrajo la mezcla tres veces con éter. Resultaron 51,6 g de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-7-alil-benzofurano bruto, que no cristalizó.

B) El proceso:

- 25 g del 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-7-alil-benzofurano bruto en 60 cc de etanol se calentaron en reflujo durante 24 horas con 17,7 g de isopropilamina. Luego se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en ácido clorhídrico diluido. Se lavó la solución tres veces con éter y se la hizo básica con solución 2-n de hidróxido sódico. Se extrajo con éter el 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-7-alil-benzofurano y se la convirtió en el clorhidrato por medio de ácido clorhídrico etéreo. El clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-7-alil-benzofurano cristalizó de isopropanol en forma de agujas incoloras, con un punto de fusión de 118-119°C.
- 10.
15. EJEMPLO 2

A) Preparación del material de partida:

- Se fundieron conjuntamente, a 100°C, 7,4 g (0,05 moles) de 2-alil-paracresol, 3,75 g de hexametilentetramina y 3,75 g de paraformaldehído. Agitando, se añadieron a la fusión en el curso de 1 hora 15 cc de ácido acético glacial, y se elevó la temperatura de la mezcla hasta 118-120°C. En un período de 1.1/2 horas, se agregaron 4 cc de ácido sulfúrico concentrado y luego se vertió la mezcla en 200 cc de agua
- 20.



- caliente y se la destiló con vapor hasta que ya no pasó más aceite en el destilado. Se extrajo el destilado dos veces con cloroformo, y los extractos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución secada
5. y se eliminó del filtrado el cloroformo bajo presión reducida. Destilando el aceite residual, se obtuvieron 5,2 g de aldehído 3-alil-5-metil-salicílico, en forma de un aceite de color amarillo pálido y punto de ebullición 98°C/2 mm; $n_D^{20} = 1,5602$.
- A una solución agitada de 52,8 g(0,3 moles) de
10. aldehído 3-alil-5-metil-salicílico en 350 cc de etanol se añadió a gotas y a la temperatura ambiente una solución de 21,3 g de hidróxido potásico en 250 cc de etanol, para obtener una solución amarilla de la correspondiente sal potásica. En un período de 1/2 hora. se añadieron a gotas 32,4 g (0,3 moles)
15. de cloro-acetona, y la mezcla obtenida se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas y luego se virtió en 2 litros de agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron sucesivamente con agua, con solución diluida de hidróxido sódico y con agua y/secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución secada y se eliminó del filtrado el cloroformo bajo presión reducida. Destilando el aceite residual, oscuro y viscoso, se obtuvo un aceite amarillo, de punto de ebullición 120-145°C/2 mm. que solidificó con el enfriamiento. La cristalización en
20. etanol dio 28,9 g de 2-acetil-5-metil-7-alil-benzofurano, en forma de prismas blancos, con punto de fusión de 71-72°C.
- 25.



- Agitando y en el curso de 20 minutos se añadieron 71 g (0,525 moles) de cloruro de sulfurilo a 105,8 g (0,5 moles) de 2-acetil-5-metil-7-alil-benzofurano en 500 cc de cloroformo. Luego se calentó la mezcla en reflujo durante
5. 3 horas, se la enfrió y se la vertió en agua helada. Se separaron las capas y se lavó con cloroformo la capa acuosa. Las lavazas y la capa clorofórmica, combinadas, se lavaron con solución de bicarbonato sódico y luego con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución secada
10. y se eliminó del filtrado el cloroformo bajo presión reducida. Cristalizando en etanol el residuo sólido, se obtuvieron 73,5 g de 2-cloroacetil-5-metil-7-alil-benzofurano, en forma de cristales blancuzcos, con punto de fusión de 75 a 77°C.
15. Se disolvieron en una mezcla de 120 cc de dioxano y 30 cc de agua 12,4 g (0,02 moles) de 2-cloroacetil-5-metil-7-alil-benzofurano y se enfrió la solución a 0°C en agua helada. En porciones y agitando, se añadieron en el curso de 1/2 hora 1,2 g de borohidruro sódico y se agitó la mezcla
20. a la temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se eliminó el dioxano bajo presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo tres veces con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua y con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró la solución secada y se evaporó



el filtrado bajo presión reducida, lo que dió 12 g de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-metil-7-alil-benzofurano, en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido.

B) El proceso:

- Este 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-metil-7-alil-benzofurano bruto (alrededor de 0,02 moles) se calentó en reflujo durante 24 horas en etanol, con 18 g (0,3 moles) de isopropilamina. Luego se enfrió la mezcla y se eliminaron bajo presión reducida el etanol y el exceso de isopropilamina. Se disolvió en ácido clorhídrico diluido el aceite residual, se lavó la solución por dos veces con éter y se la hizo básica con solución 2-n de hidróxido sódico. El aceite liberado se extrajo con dos porciones de éter, y los extractos combinados se lavaron con agua y con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró la solución secada y se evaporó del filtrado el éter bajo presión reducida. Enfriando hasta 0°C, el aceite residual se volvió cristalino. La recristalización en ciclohexano dio 3,5 g de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5-metil-7-alil-benzofurano, en forma de un polvo blanco, de punto de fusión 66-67°C. Examinado por cromatografía de capa delgada, este polvo resultó ser una sola sustancia y la espectroscopia por resonancia magnética nuclear demostró que era el producto deseado. Se convirtió la base libre en el clorhidrato, el cual cristalizó, con dificultad, de (acetato de etilo/éter; punto de fusión: 88-90°C).

25. Los ejemplos que siguen ilustran la manera como



EJEMPLO 3

A) Preparación del material de partida:

Una solución de 53,7 g de hidróxido potásico en 300 cc de etanol se añadió a una solución de 176 g (0,871 moles) de aldehído 3,5-dialil-salícilico en 700 cc de etanol. Después de agitar la mezcla a 20°C durante $\frac{1}{2}$ hora, se añadieron a gotas y agitando, en el curso de $\frac{1}{2}$ hora, 92,7 g (0,871 moles + 15% de exceso) de cloro-acetona, mientras la temperatura subía a 55°C. Se agitó la mezcla a 20°C durante 20 horas y pasado este tiempo se eliminó bajo presión reducida parte del etanol y se añadieron alrededor de 300 cc de agua. La mezcla obtenida se extrajo con éter, y los extractos se lavaron dos veces con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La solución secada se evaporó hasta un jarabe, el cual se destiló para obtener una fracción principal, hirviendo a 155°C-160°C/0,8-1,0 mm. El 2-acetil-5,6-dialil-benzofurano así obtenido se volvió a destilar, y entonces hirvió a 150°C-153°C/1,0 mm

Una solución de 12 g (0,05 moles) de 2-acetil-5,7-dialil-benzofurano en 60 cc de cloroformo se enfrió hasta 0°C y se le añadieron a gotas, agitando y en un periodo de 10 minutos, 4,25 cc (0,0525 moles) de cloruro de sulfurilo. La temperatura de la mezcla obtenida se remontó suavemente hasta la temperatura de reflujo en un período de $\frac{1}{2}$ horas y



- se mantuvo a dicho nivel durante 2, $\frac{1}{2}$ horas. Transcurrido este tiempo, se vertió la mezcla en hielo y se la extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos se lavaron dos veces con solución 2-n de carbonato sódico y una vez con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron
5. hasta un jarabe, el cual se cristalizó primeramente a partir de isopropanol al 95% y luego a partir de éter de petróleo (de gama de ebullición = 40^o-60^oC), para obtener 5,7-dialil-2-cloroacetil-benzofurano en forma de prismas cromosos,
10. de punto de fusión 68-71^oC. El análisis indicó el ataque de los enlaces dobles alílicos por el cloro, y las varias recrystalizaciones que fueron necesarias para eliminar la impureza resultante causaron algún descenso en el rendimiento.
15. Se enfrió hasta 0^oC una solución de 8,24 g (0,033 moles) del 5,7-dialil-2-cloroacetil-benzofurano en 50 cc de dioxano y 8 cc de agua, y a dicha temperatura se le añadieron en porciones, agitando y en el curso de 1/4 de hora, 0,8 g (0,017 moles + 25%) de borohidruro sódico. Se agitó la mezcla
20. durante $\frac{1}{2}$ hora más, a 0^o-5^oC, y luego durante 3,1/2 horas, a 20^oC. A continuación se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se agregaron 50 cc de agua. Se extrajo la mezcla tres veces con éter y los extractos se lavaron una vez con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los extractos secos se evaporaron para obtener 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5,7-dialil-benzofurano, en forma de una jarabe amarillo
- 25.

B) El proceso



- Se hirvieron en reflujo durante 17 horas 0,033 moles de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5,7-dialil-benzofurano y 12 g (0,2 moles) de isopropilamina en 50 cc de isopropanol. Luego se eliminaron bajo presión reducida el disolvente y el exceso de isopropilamina, y se acidificó el residuo con ácido clorhídrico diluído. Se añadió agua hasta que el clorhidrato oleoso que se había separado se hubo disuelto y se eliminó todo el material neutro que quedaba extrayendo con éter por tres veces.
5. Luego se hizo básica la solución acuosa con solución 2-n de hidróxido sódico y se la extrajo tres veces con éter. Los extractos se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron, lo que dio 7,5 g de un jarabe básico. Este no se cristalizó; la cromatografía de capa delgada indicó la presencia tanto de
10. 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5,7-dialil-benzofurano como de 2-(1-isopropilamino-2-hidroxi-etil)-5,7-dialil-benzofurano, Cromatografiando el jarabe en alúmina se obtuvieron 4,3 g de un material que la cromatografía de capa delgada demostró consistir exclusivamente en 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-
15. -5,7-dialil-benzofurano. La recristalización en éter de petróleo (de gama de ebullición = 40°-60°C) a 0°C dio material de punto de fusión 55°-58°C. La base cristalina fue convertida en el clorhidrato, el cual se cristalizó a partir de un gran volumen de acetato de etilo/éter en forma de prismas incoloros, de punto de fusión 94°-97°C.
- 20.
25. Los ejemplos que siguen ilustrala manera como



pueden componerse en preparados farmacéuticos los nuevos derivados establecidos por este invento.

EJEMPLO 4

- Se prepararon pastillas, cada una de las cuales contenía 25 mg de clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-7-dialil-benzofurano, 114 mg de lactosa, 50,0 mg de almidón de maíz, 8,0 mg de almidón de maíz pregelatinizado y 3,0 mg de estearato cálcico y tenía un peso total de 200,0 mg mezclando el material activo con la lactosa, el almidón de maíz y el almidón de maíz pregelatinizado, en una mezcladora apropiada, pasando la mezcla por una máquina desmenuzadora, devolviendo la mezcla a la mezcladora, humedeciéndola con agua, para formar una pasta espesa, pasando la masa húmeda por un tamiz, secando los gránulos húmedos sobre bandejas forradas de papel, a 45°C, devolviendo los gránulos secos a la mezcladora, añadiendo el estearato cálcico, mezclando bien y comprimiendo el granulado en una pastilla de 200 mg de peso por medio de troqueles cóncavos corrientes, de 8 mm de diámetro.

20. EJEMPLO 5

De la manera que se ha expuesto en el Ejemplo 4, se prepararon pastillas que contenían 25 mg de clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5,7-dialil-benzofurano y que eran idénticas en lo demás a las descritas en el Ejemplo 4.



EJEMPLO 6

Se prepararon cápsulas, cada una de las cuales contenía 15,0 mg de clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-
-etil)-7-alil-benzofurano, 170,0 mg de lactosa, 30,0 mg de
5. almidón de maíz y 5,0 mg de talco y tenía un peso neto total
de 220,0 mg, por mezcla del material activo con la lactosa
y el almidón de maíz, en una mezcladora apropiada, paso de la
mezcla por una máquina desmenuzadora, devolución de la mezcla
a la mezcladora, adición del talco, combinación a fondo y
10. envase del polvo resultante en cápsulas de gelatina de cáscara
dura, en una máquina encapsuladora.

EJEMPLO 7

De la manera que se expone en el Ejemplo 6, se pre-
pararon cápsulas que contenían 15,0 mg de clorhidrato de
15. 2-(2-isopropil-amino-1-hidroxi-etil)-5,7-dialil-benzofurano
y que eran idénticas en lo demás a las descritas en dicho
Ejemplo 5.

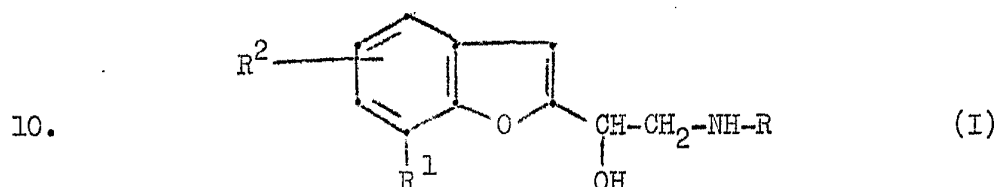
= . . =



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes británicas núms. 53209/65 y 4931/66 del 15 de Diciembre de 1965 y 4 de Febrero de 1966, respectivamente, existiendo en ellas unidad de invención.

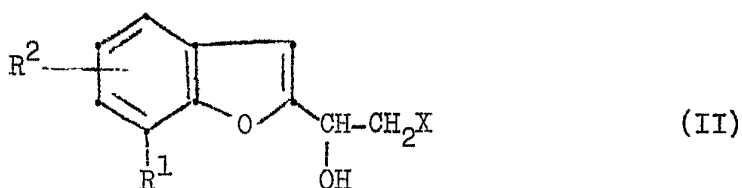
1. Procedimiento para la preparación de derivados benzofurano de la fórmula general



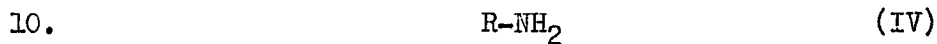
15. en la que R representa un grupo alquílico inferior; R¹ representa un grupo alílico; y R² representa hidrógeno, una sustitución 5- o 6-(alquílica inferior) o 4,6- o 5,6-di-(alquílica inferior) o una sustitución 5-alílica,



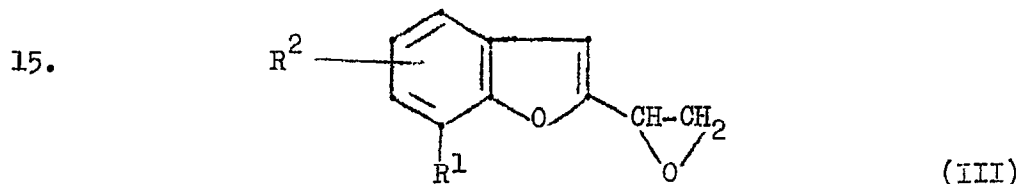
y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse reaccionar una halohidrina de la fórmula general



en la que R^1 y R^2 tienen el significado anterior, mientras que X es cloro o bromo, en presencia de un agente aceptor de ácido, con una amina de la fórmula



en la que R tiene el significado expuesto antes, o por hacerse reaccionar un epóxido de la fórmula general





en la que R^1 y R^2 tienen el significado
expuesto antes,

con una amina de la fórmula IV anterior y, si se desea, convertirse el producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

5.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula II o III en el que R^1 representa un grupo alílico y R^2 representa hidrógeno, una sustitución 5- o 6-(alquímica inferior) o una sustitución 4,6- o 5,6-di-(alquímica inferior).

10.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula II o III en el que R^2 representa un grupo alquílico inferior en posición 5.

15.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse un material de partida de la fórmula II o III en el que R^2 representa un grupo alílico en posición 5.

20.

5. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por usarse un material de partida amínico de la fórmula IV en el que R representa el grupo isopropílico.



6. Procedimiento para la preparación de derivados de benzofurano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 DIC. 1966

p.a.

JAIME ISERN

D. E.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ