



RAN 4020/12

434476

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).

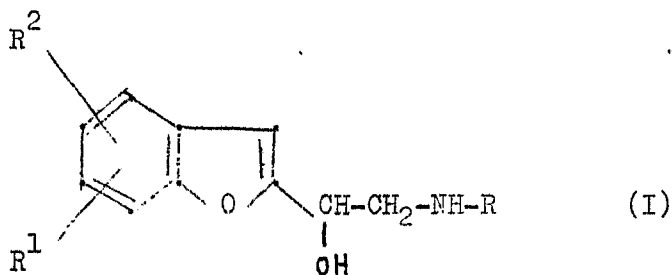
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

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

5.



10.



- 2 -

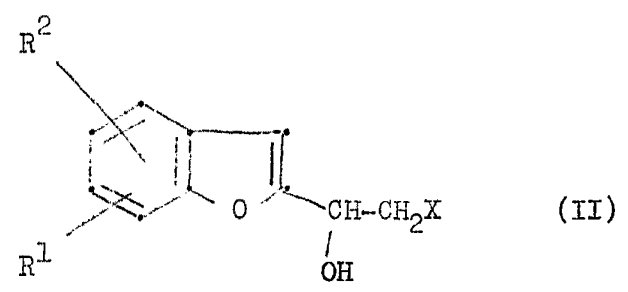
- en la que R representa un grupo alquílico inferior;
 R^1 representa sustitución 5- o 7-(cloro o bromo)
o 5,7-di(cloro o bromo); y R^2 representa sustitución mono-, di- o tri-(alquílica inferior), según la disponibilidad de la posición o las posiciones y sus sales de adición de ácido. Estos compuestos son útiles como agentes bloqueadores adrenérgicos (efectos de tipo beta) en el tratamiento de los trastornos cardiacos, como la arritmia cardíaca y la angina de pecho. Los compuestos de la fórmula I son también útiles por poder convertirse con facilidad en los correspondientes compuestos en los que R^1 está ausente y en los derivados 2,3-dihidro de éstos.
- Se advertirá que la expresión "alquilo inferior" se usa en esta descripción para significar grupos alquílicos que contienen un número relativamente bajo de átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario y butilo terciario). Una clase interesante de los derivados proporcionados por este invento comprende los compuesto de la fórmula I en que R^2 representa sustitución mono- o di-(alquílica inferior) (en especial, sustitución mono- o di-metílica o -etílica) y sus sales de adición de ácido. Otra clase interesante de los derivados proporcionados por este invento comprende los compuestos de la fórmula I en que R^1 representa sustitución bromo, así como sus sales de adición de ácida. Una identidad alquílica inferior interesante para R^1 es el grupo iso-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



propílico.

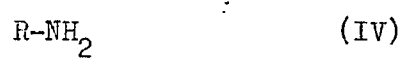
Según el procedimiento establecido por este invento, los nuevos derivados en cuestión se preparan haciendo reaccionar una halo-hidrina de la fórmula general

5.



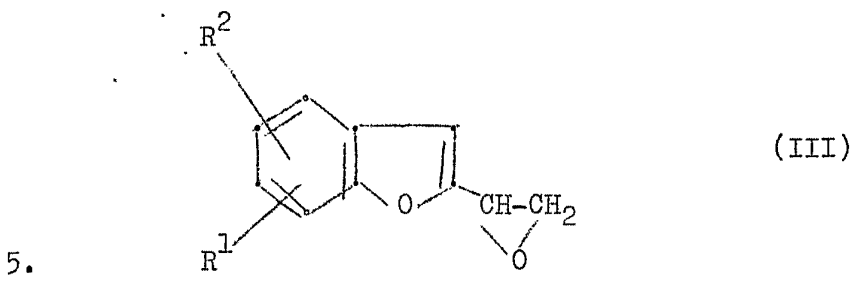
10.

dónde R^1 y R^2 tienen el significado ya expuesto antes y X es cloro o bromo, en presencia de un agente aceptor de ácido, con una amina de la fórmula



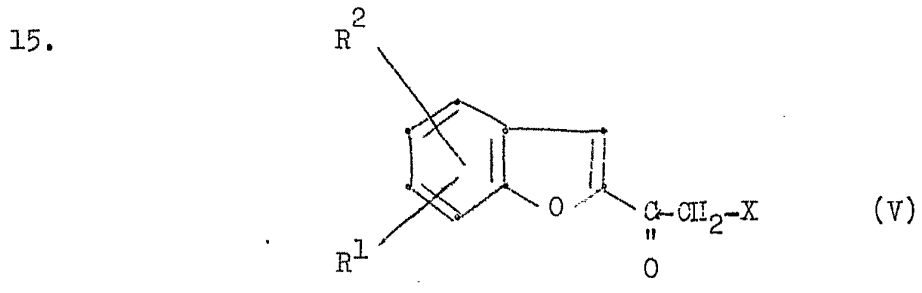
15.

en la que R tiene el significado expuesto antes, o haciendo 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, convirtiendo el producto de la reacción en una sal de adición de ácido.

10. 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 ya expuesto,

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

5. La reducción de un material halocetónico de la fórmula V con un borohidruro de metal alcalino (de conveniencia, borohidruro sódico) puede realizarse apropiadamente a temperatura de 20°C o menos (de preferencia, a 0°-20°C). La reducción se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un disolvente que sea inerte en las condiciones de la reducción. Los alcoholes inferiores (por ejemplo, el etanol) y el dioxano acuoso han demostrado ser aptos para este fin.
10. La reducción de los materiales halocetónicos de la fórmula V con isopropóxido de aluminio en isopropanol se efectúa de preferencia a temperatura elevada.
- 15.

Los materiales de partida epóxidos de la fórmula III pueden obtenerse por deshidrohalogenación de las halohidrinadas de la fórmula II.

20. Esta deshidrohalogenación puede efectuarse 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 (por ejemplo, benceno).

25. Las halocetonas de la fórmula V pueden obtenerse,



- 6 -

- por ejemplo, clorando o bromando el fenol apropiado substituido por alquilo inferior, transformando el producto de la cloración o la bromación en el correspondiente aldehído salicílico substituido, convirtiendo este aldehído salicílico substituido en una sal de metal alcalino, condensando esta sal con cloro-acetona y clorando o bromando el 2-acetil-benzofurano substituido resultante. La cloración y la bromación del fenol substituido por alquilo inferior pueden efectuarse convenientemente haciendo pasar cloro o bromo gaseoso por una solución del fenol en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, cloroformo o ácido acético), a temperatura de 0°C a 20°C aproximadamente. La transformación del producto de cloración o bromación en el correspondiente aldehído salicílico substituido puede efectuarse según métodos ya de sí conocidos; por ejemplo, utilizando éter diclorometil-metílico y tetracloruro de titanio en cloruro de metileno, o utilizando hexametilentetramina en las condiciones de una reacción de DUFF. La conversión del aldehído salicílico substituido en una sal de metal alcalino puede efectuarse convenientemente utilizando un hidróxido de metal alcalino en un alcohol inferior (por ejemplo, hidróxido potásico etanólico). La reacción de la sal de metal alcalino con cloro-acetona se realiza convenientemente en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol inferior como el etanol). La cloración del producto de la reacción se efectúa convenientemente por tratamiento
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



- con cloruro de sulfurilo, y la bromación se efectúa convenientemente por tratamiento con bromo en un disolvente orgánico inerte, como éter o bromuro cúprico en una mezcla de acetato de etilo y cloroformo. Una clase interesante de materiales halocetónicos de la fórmula V es la que comprende aquellos en que R^2 representa sustitución mono- o di-(alquílica inferior) (especialmente, sustitución mono- o di-metílica o -etílica). Otra clase interesante de las halocetonas de la fórmula V comprende aquellas en las que R^1 representa sustitución
5. bromo.
- 10.

- La reacción de una halohidrina de la fórmula II con una amina de la fórmula IV puede efectuarse convenientemente calentando la halohidrina con 1 mol, por lo menos, de la amina, a temperatura elevada (por ejemplo, 50° a 100°C), en presencia de un agente aceptor de ácidos apropiado. Agentes aceptores de ácido apropiados son, por ejemplo, los carbonatos de metal alcalino, la piridina o, de preferencia, un exceso de la propia amina. La reacción, en consecuencia, se efectúa preferentemente utilizando 2 moles, por lo menos, de la amina por cada mol de halohidrina.
- 15.
20. El calentamiento puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico inerte, como el etanol; pero esto no es esencial, salvo cuando se necesita la disolución del agente aceptor de ácido. El calentamiento puede efectuarse también en un recipiente cerrado, y este procedimiento es particularmente ventajoso
25. cuando se utilizan aminas de fácil volatilidad.



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

Se observará que 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 si conocidos; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales.

Las sales de adición de ácido proporcionadas por este invento son las formadas 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 toluensulfónicos).

Los nuevos derivados proporcionados por este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Los preparados farmacéuticos pueden componerse para administración entérica (por ejemplo, oral) o paréntérica. Los preparados sólidos para la administración oral incluyen las pastillas, las píldoras, los polvos, las



- cápsulas y los granulados, y el vehículo es inorgánico (por ejemplo, talco) u orgánico (por ejemplo, lactosa o almidón). Asimismo pueden estar presentes aditivos como el estearato de magnesio (un lubricante). Los preparados líquidos para administración oral incluyen las emulsiones, las soluciones y las suspensiones, y en ellos pueden estar presentes los diluentes que se usan de ordinario en farmacia (por ejemplo, agua y jalea de petróleo). Los preparados líquidos pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Medios de suspensión útiles son los polioxietilenglicoles y los aceites vegetales. Los preparados pueden contener también agentes emulgentes, agentes dispersantes y otros coadyuvantes, pueden someterse a las operaciones farmacéuticas usuales, tales como esterilización, y pueden combinarse con otros materiales de utilidad terapéutica.
- 5.
- 10.
- 15.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de este invento.

EJEMPLO 1A) Preparación del material de partida:

5. Se fundió, formando una parte, una mezcla de 50,25 g (0,25 moles) de 4-bromo-2,3-xilenol, 18,75 g de paraformaldehído y 18,75 g de hexametilentetramina. A la mezcla agitada, se añadieron, en un período de 1 hora, 75 cc de ácido acético glacial, mientras se mantenía la temperatura interna a 100°C (temperatura del baño, 125°C). Luego se añadieron a gotas, en un periodo de 2 horas, 20,4 cc de ácido sulfúrico concentrado, mientras se mantenía la temperatura interna a 118-120°C (temperatura del baño, 140°C). Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla todavía durante un cuarto de hora, a 118°C. Luego se virtió la mezcla en agua caliente y se la destiló con vapor. El destilado acuoso se extrajo con cloroformo, y el extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación del cloroformo bajo presión reducida dio alrededor de 43 g de un sólido amarillo. Este material bruto, cristalizado en etanol, dio 35,2 g de aldehído 5-bromo-3,4-dimetil-salicílico, de punto de fusión 73°-74°C.

20. 22,9 g (0,1 mol) del aldehído 5-bromo-3,4-dimetil-salicílico se suspendieron en 100 cc de etanol y, a gotas y agitando, se añadió una solución de 6,1 g alrededor de (0,1 mol) de hidróxido potásico en 75 cc de etanol, en un periodo de



- un cuarto de hora (el aldehído 5-bromo-3,4-dimetil-salicílico se disolvió al principio, pero hacia el final de la adición se precipitó su sal potásica). Luego se añadieron a gotas y agitando, en un período de un cuarto de hora, 8,5 cc (0,1 mol + 5%) de cloro-acetona. La temperatura interna subió hasta 42°C. Se prosiguió la agitación durante 2 horas más y, transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se añadió agua al residuo y se extrajo la mezcla tres veces con cloroformo. El extracto se lavó una sola vez con agua y se secó sobre sulfato sódico. Se filtró la solución secada y se evaporó el filtrado. Cristalizando el residuo en etanol, se obtuvieron 16 g de 3 2-acetil-5-bromo-6,7-benzofurano, en forma de un sólido cristalino, de punto de fusión 137,5-139,5° C.
- 5.
- 10.
15. A una solución agitada de 13,36 g (0,05 moles) del 2-acetil-5-bromo-6,7-dimetil-benzofurano en 75 cc de cloroformo, se añadieron, en un período de 10 minutos, 4,3 cc (0,05 moles + 5%) de cloruro de sulfurilo. Se llevó la mezcla despacio (en 1/2 hora) hasta ebullición y luego se la mantuvo en reflejo durante 2 horas. A continuación se la enfrió, se la vertió en hielo/agua y se la extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos se lavaron una vez con solución 2-n de carbonato sódico y una vez con agua y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se cristalizó el residuo a partir de etanol/metanol, con lo que se obtuvo 9,2 g de 2-cloroacetil-5-bromo-
- 20.
- 25.



- 12 -

- 6,7-dimetil-benzofurano, de punto de fusión 135-140°C. La
recristalización a partir de etanol dio 7,0 g de material
fundente a 141-144°C. Cuando se repitió la cloración utili-
zando 60,12 g de 2-acetil-5-bromo-6,7-dimetil-benzofurano,
5. se obtuvo una primera cosecha de 43 g de 2-cloroacetil-5-
-bromo-6,7-dimetil-benzofurano, de punto de fusión 139-143°C.
42,2 g (0,143 moles) del 2-cloroacetil-5-bromo-
-6,7-dimetil-benzofurano se suspendieron en una mezcla de
210 cc de dioxano y 35 cc de agua y se enfrió la suspensión
10. hasta 0°C. Se añadieron en porciones, a temperatura de
0° a 5°C y en un período de 1/2 horas, 3,99 g (0,072 moles +
25%) de borohidruro sódico y se agitó la mezcla a 20°C durante
3 horas. Luego se eliminó el disolvente bajo presión reducida
se trató el residuo con agua y se le extrajo tres veces con
15. éter. Los extractos se lavaron una vez con agua y se secaron
sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución secada
y se evaporó el filtrado, lo que dio un sólido de color de
ante, que, cristalizado en benceno/(éter de petróleo de
60°-80°C), dio 35,3 g de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-bromo-
20. -6,7-dimetil-benzofurano, en forma de agujas incoloras, con
punto de fusión de 100-102°C.

B) El proceso:

- Se calentó en reflujo durante 24 horas una solución
de 27,27 g (0,09 moles) del 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil-5-bromo
-6,7-dimetil-benzofurano y 47 cc (0,54 moles) de isopropilamina
25. en 180 cc de isopropanol (la cromatografía de capa delgada
de la mezcla reaccional demostró que el producto de la reacción



era virtualmente uniforme). Se eliminaron bajo presión reducida el isopropanol y el exceso de isopropilamina, se sacudió el residuo sólido, vigorosamente, con exceso de solución acuosa 2-n de carbonato sódico y se le filtró. La torta del filtro se sacudió con agua y se volvió a filtrar; luego se sacudió otra vez con agua, se filtró de nuevo, se aspiró hasta sequedad y se cristalizó en etanol, con lo que se obtuvo una primera cosecha de 16,6 g de 2-(isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5-bromo-6,7-dimetil-benzofurano, de punto de fusión 135-138°C.

10. EJEMPLO 2

A) Preparación del material de partida

Agitando y a la temperatura ambiente, se añadió a gotas, en un período de 10 minutos, una solución de 3,1 g alrededor de (0,05 moles) de hidróxido potásico en 30 cc de etanol a una solución de 10,8 g (0,05 moles) de aldehído 5-bromo-3-metil-salicílico en 100 cc de etanol. A la solución amarilla resultante se añadieron a gotas, en un período de 1/4 de hora, 4,8 g (0,05 moles + 5%) de cloro-acetona. Luego se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 20 horas, se la virtió en 500 cc de agua y se la extrajo dos veces con cloroformo. Los extractos combinados se lavaron con solución diluída de hidróxido sódico y luego con agua y se secaron sobre sulfato sódico. Eliminado el disolvente, se obtuvo un



sólido amarillo, que fue recristalizado en etanol, lo que dio 9,3 g de 2-acetil-5-bromo-7-metil-benzofurano, en forma de agujas amarillas finas, de punto de fusión 122-123°C.

5. A 4,7 g (0,03 moles) del 2-acetil-5-bromo-7-metil-benzofurano en 30 cc de cloroformo, se añadieron a gotas y agitando, en 10 minutos, 4,9 g (0,03 moles + 20%) de cloruro de sulfurilo. Se calentó la mezcla en reflujo suave durante 3 horas, se la enfrió y se la vertió en hielo. Se separaron las capas y se extrajo con cloroformo la capa acuosa. El
10. extracto se combinó con la capa orgánica, se lavó con solución 2-n de carbonato sódico y luego con agua y se secó sobre sulfato sódico. Se filtró la solución secada y se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Recristalizando a partir de etanol el residuo sólido, se obtuvieron 7,1 g
15. de 2-cloroacetil-5-bromo-7-metil-benzofurano, en forma de agujas amarillas finas, con punto de fusión de 134-137°C.
20. 14,4 g (0,05 moles) del 2-cloroacetil-5-bromo-7-metil-benzofurano se disolvieron en una mezcla de 100 cc de dioxano y 20 cc de agua y se enfrió la solución hasta 0°C. Se añadieron en porciones, en un período de 1/2 hora. 1,2 g (0,025 moles + 20%) de borohidruro sódico y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se eliminó el dioxano bajo presión reducida, se diluyó el residuo con unos 200 cc de agua y se extrajo dos veces con
25. éter. Los extractos combinados se lavaron con agua y con



salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente dio 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-bromo-7-metil-benzofurano bruto, en rendimiento casi cuantitativo y en forma de un aceite amarillo pálido.

5. B) El proceso

- Se calentaron en reflujo durante 24 horas, en 50 cc de etanol, el 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-bromo-7-metil-benzofurano bruto (0,05 moles) y 12 g (0,2 moles) de isopropilamina. Luego se eliminaron bajo presión reducida el disolvente y el exceso de isopropilamina y se distribuyó el sólido residual entre éter y ácido clorhídrico diluido. Se lavó con éter la capa ácida acuosa, se la basificó con solución diluida de hidróxido sódico y se la extrajo tres veces con éter. Los extractos combinados se lavaron con agua y con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente dejó un sólido de color pardo, que fue cristalizado en éter de petróleo (de intervalo de ebullición 60°-80°C), para obtener 9,0 g de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil-5-bromo-7-metil-benzofurano, en forma de cristales de color de ante y punto de fusión 120-130°C. La cromatografía de capa delgada demostró que el producto era una sustancia única, y su estructura se verificó por medio de espectroscopia de resonancia magnética nuclear. El clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil-5-bromo-7-metil-benzofurano fundió a 158°-159°C después de recristalización en etanol/éter
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



EJEMPLO 3

A) Preparación del material de partida

5. De manera análoga a la descrita en el primer párrafo del Ejemplo 2, A), se hizo reaccionar aldehído 3-bromo-5-metil-salicílico con cloro-acetona, para obtener 2-acetil-7-bromo-5-metil-benzofurano, en forma de cristales de color crema y punto de fusión 85°C (después de cristalización en etanol).

10. De manera análoga a la descrita en el párrafo segundo del Ejemplo 2, A), a partir de 2-acetil-5-metil-7-bromo-benzofurano se obtuvo 2-cloroacetil-7-bromo-5-metil-benzofurano, en forma de prismas amarillos, de punto de fusión 131°C-133°C (después de recristalización en etanol).

15. De manera análoga a la descrita en el primer párrafo del Ejemplo 2, B), se redujo 2-cloroacetil-5-metil-7-bromo-benzofurano, para obtener 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-metil-7-bromo-benzofurano en forma de un aceite de color amarillo pálido.

B) El proceso

20. Sin más purificación, el aceite anterior se hizo reaccionar con isopropilamina conforme al párrafo segundo del Ejemplo 2, B), lo que dio 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5-metil-7-bromo-benzofurano, el cual fundió a 107°C después de cristalización en éter de petróleo (de intervalo de ebullición



60°-80°C). El clorhidrato del 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5-metil-7-bromo-benzofurano fundió a 136-138°C, después de recristalización en etanol/éter.

EJEMPLO 4

5. A) Preparación del material de partida:

De manera análoga a la descrita en el primer párrafo del Ejemplo 2, A) se hizo reaccionar aldehído 3,5-dibromo-6-metil-salicílico con cloro-acetona, para obtener 2-acetil-4-metil-5,7-dibromo-benzofurano en forma de prismas blancos, de punto de fusión 162°-163°C (después de recristalización en etanol).

De manera análoga a la descrita en el segundo párrafo del Ejemplo 2, A), a partir de 2-acetil-4-metil-5,7-dibromo-benzofurano se obtuvo 2-cloroacetil-5,7-dibromo-4-metil-benzofurano, en forma de agujas blancas finas, de punto de fusión 187-188°C (después de cristalización en etanol).

De manera análoga a la descrita en el primer párrafo del Ejemplo 2, B), se redujo 2-cloroacetil-4-metil-5,7-dibromo-benzofurano para obtener 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-4-metil-5,7-dibromo-benzofurano.

B) El proceso

Sin más purificación, el compuesto anterior se hizo reaccionar con isopropilamina según el Ejemplo 2, B)



- lo que dió 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-4-metil-5,7-dibromo-benzofurano, en forma de cristales grises, de punto de fusión 123-125°C. El clorhidrato del 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-4-metil-5,7-dibromo-benzofurano se obtuvo en forma de cristales blancos, de punto de fusión 200-201°C, después de cristalización en etanol óter.
- 5.

EJEMPLO 5

A) Preparación del material de partida:

- De manera análoga a la descrita en el primer párrafo del Ejemplo 2, A), se hizo reaccionar aldehído 3-etil-5-bromo-salicílico con cloro-acetona, para obtener 2-acetil-5-bromo-7-etil-benzofurano, en forma de cristales amarillos, de punto de fusión 68-70°C.
- 10.

- De manera análoga a la descrita en el segundo párrafo del Ejemplo 2, A) a partir de 2-acetil-5-bromo-7-etil-benzofurano se obtuvo 2-cloroacetil-5-bromo-7-etil-benzofurano, en forma de placas de color crema y punto de fusión 108-110°C (después de recristalización en metanol).
- 15.

- De manera análoga a la descrita en el tercer párrafo del Ejemplo 2, A) se redujo 2-cloroacetil-5-bromo-7-etil-benzofurano para obtener 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil-5-bromo-7-etil-benzofurano, en forma de un aceite amarillo.
- 20.



B) El proceso:

- Sin más purificación, se hizo reaccionar el aceite anterior con isopropilamina conforme al Ejemplo 2, B), para obtener 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5-bromo-7-etil-benzofurano. Esta base libre, de punto de fusión bajo, se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, para obtener clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5-bromo-7-etil-benzofurano, el cual fundió a 102-104°C después de recristalización en etanol/éter.
- 5.
10. El Ejemplo que sigue ilustra la manera como los nuevos derivados proporcionados por este invento pueden componerse en preparados farmacéuticos.

EJEMPLO 6

- Se mezclaron con 10 g de lactosa 10 g de clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-5-metil-7-bromo-benzofurano. Se granuló la mezcla utilizando 0,5 g de gelatina acuosa al 10% y se mezcló el granulado con 2,5 g de almidón de maíz. Se añadieron 0,25 g de ácido esteárico y se compri-
mió la mezcla según métodos conocidos, para obtener pastillas que contenían cada una 100 mg de materia activa.
- 15.
- 20.

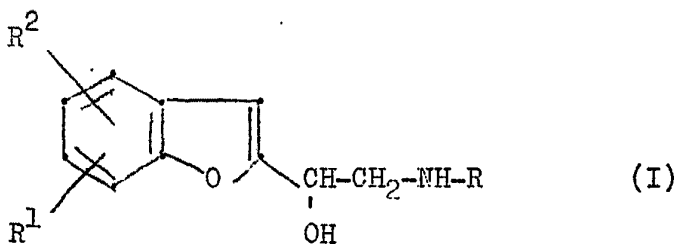


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente británica nº. 53210/65 del 15 Diciembre 1965.

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

10.



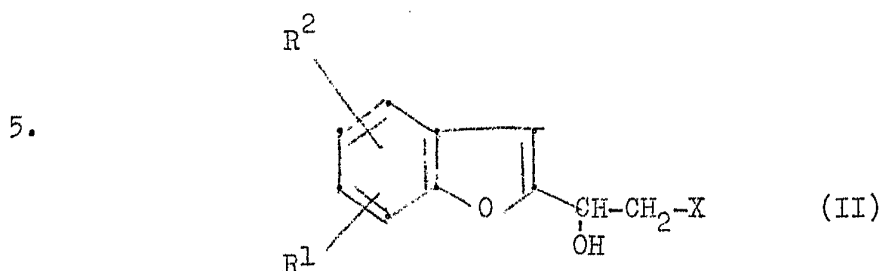
15.

en la que R representa un grupo alquílico inferior; R¹ representa sustitución 5- o 7-(cloro o bromo) o 5,7-di-(cloro o bromo); y R² representa sustitución mono-, di- o tri-(alquílica inferior), según la disponibilidad de la posición o las posiciones,

y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse



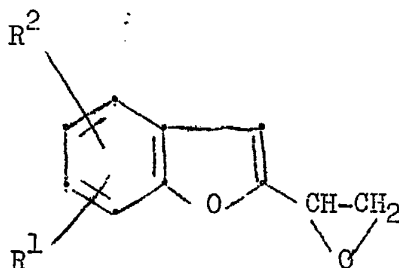
reaccionar una halohidrina de la fórmula general



10. en la que R^1 y R^2 tienen el significado expuesto antes, mientras que X es cloro o bromo, con una amina de la fórmula general



15. en presencia de un agente aceptor de ácido, bien por hacerse reaccionar un epóxido de la fórmula general



(III)

5.

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.

10.

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 sustitución bromo.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1 o

15. la 2, caracterizado por usarse un material de partida de la
fórmula II o III en el que R^2 representa substitución mono- o
di-metílica o mono- o di-etílica.

4. Procedimiento como se define en cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 3, caracterizado por usarse un material

20. amínico de partida de la fórmula IV en el que R representa
el grupo isopropílico.



- 23 -

5. Procedimiento para la preparación de derivados de benzofurano.

Según se describen y reivindican en la presente memoria descriptiva que consta de 23 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria.

Madrid, a 13 Diciembre 1966

p.a.

JAIMÉ ISERA
P. D.

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ