



RAN 4020/14

339972

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 BENZO-
FURANO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE.
S.A., residente en BASILEA (Suiza).

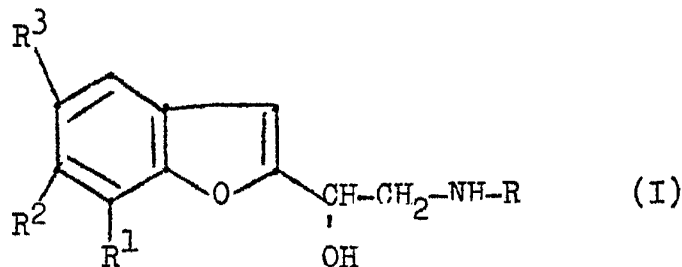
= . =

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 los compuestos de la fórmula general

5.





339972

en la que R representa un grupo alquílico inferior; R^1 y R^2 , juntos, representan un grupo trimetilénico, tetrametilénico o butadien-(1,3)-ilénico -(1,4); y R^3 representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo,

5.

y sus sales de adición de ácido.

Se observará que la expresión "alquilo inferior" se usa en esta exposición para significar los grupos alquílicos, tanto lineales como de cadena ramificada, que contienen un número relativamente bajo (en especial, hasta 4) de átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo y butilo terciario). El grupo isopropílico es el grupo alquílico inferior preferido. Una clase interesante de los derivados proporcionados por este invento comprende los compuestos de la fórmula I en los que R^3 representa un átomo de bromo, así como sus sales de adición de ácido. Una clase particularmente interesante de los derivados proporcionados por el invento comprende los compuestos de la fórmula I, en los que R^3 es hidrógeno, así como sus sales de adición de ácido.

10.

15.

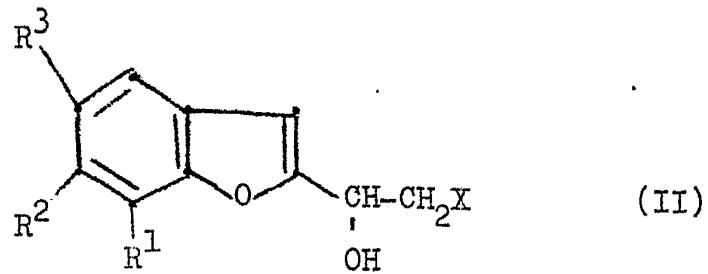
20.

Conforme al procedimiento establecido por este invento, los nuevos derivados en cuestión se preparan haciendo reaccionar una halohidrina de la fórmula general



339972

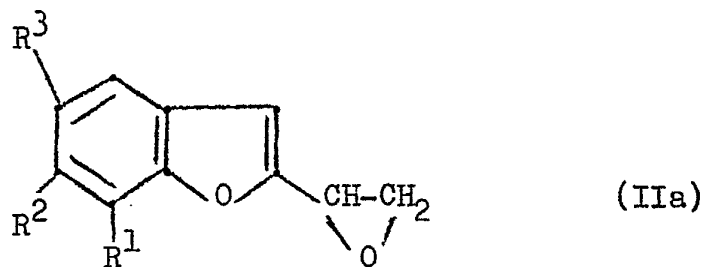
5.



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado que se ha expuesto antes, mientras que X es un átomo de cloro o de bromo,

o un epóxido correspondiente de la fórmula general

10.



15. con una amina de la fórmula general



en la que R tiene el significado expuesto antes, eliminando, si se desea, cualquier átomo de cloro o de bromo del producto de la reacción, por hidrogenación catalítica, y

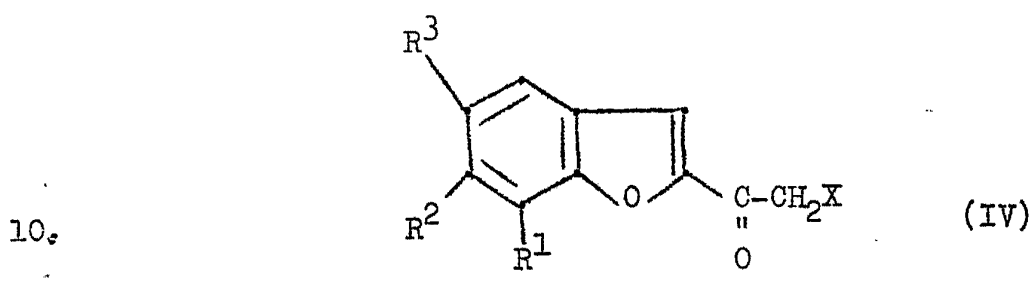
20.



339972

convirtiendo, también si se desea, el producto de la reacción o de la hidrogenación catalítica, según sea el caso, 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 R¹, R², R³ y X tienen el significado expuesto antes,

15. con un hidruro de metal alcalino o con isopróxido de aluminio en isopropanol.

20. La reducción de las halocetonas de la fórmula IV con un borohidruro de metal alcalino (de conveniencia, borohidruro sódico) puede efectuarse adecuadamente a temperatura de 20°C o inferior, de preferencia entre 0° y 20°C. La reducción se efectúa apropiadamente en presencia de un disolvente que sea inerte en las condiciones de la reducción. Se ha comprobado que son aptos para este fin los alcoholes inferiores (por ejemplo, el etanol) y el dioxano acuoso. La reducción



339972

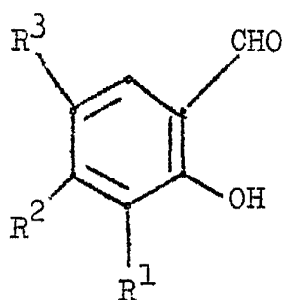
de las halocetonas de la fórmula IV con isopropóxido de aluminio en isopropanol se realiza preferentemente a temperatura elevada.

Los materiales de partida epóxidos de la fórmula IIa

5. pueden obtenerse por deshidrohalogenación de las halohidrinas de la fórmula II. 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, el metanol) o suspendido en un disolvente orgánico no polar (por ejemplo, benceno).
- 10.

Las halocetonas de la fórmula IV pueden prepararse, por ejemplo, convirtiendo un aldehído de la fórmula general

15.



(V)

20. en una sal de metal alcalino, haciendo reaccionar esta sal con cloro-acetona y clorando o bromando el producto de la reacción. La conversión puede llevarse a cabo convenientemente tratando el aldehído con una solución de un hidróxido de



339972

metal alcalino en un alcohol inferior (por ejemplo, hidróxido potásico etanólico). La reacción puede realizarse convenientemente en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol inferior, como el etanol). La cloración se efectua

5. convenientemente por tratamiento con cloruro de sulfurilo; y la bromación se efectua convenientemente por tratamiento con bromo en un disolvente orgánico inerte (como el éter), con bromuro cúprico en una mezcla de acetato de etilo y cloroformo o con perbromuro de trimetil-fenil-amonio en tetrahidrofurano.

10. La reacción de una halohidrina de la fórmula II con una amina de la fórmula III puede efectuarse convenientemente por calentamiento a temperatura elevada (por ejemplo, 50° a 100°C) de la halohidrina con una proporción molecular, a lo menos, de la amina, en presencia de un agente aceptor de ácido apropiado.

15. Agentes aceptores de ácido apropiados con, por ejemplo, los carbonatos de metal alcalino, la piridina o, de preferencia, un exceso de la amina. En consecuencia, la reacción se efectúa preferentemente utilizando por lo menos dos proporciones moleculares de la amina por cada proporción molecular de

20. la halohidrina. El calentamiento puede efectuarse 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

25. particularmente ventajoso cuando se utilizan aminas de fácil



339972

volatilidad. La isopropilamina es una amina especialmente interesante de la fórmula III.

La reacción de un epóxido de la fórmula IIa con una amina de la fórmula III puede llevarse a cabo calentando el epóxido con la amina a temperatura elevada (por ejemplo, de 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 etarato de trifluoruro bórico.

5. El producto obtenido haciendo reaccionar ^{una} halohidrina de la fórmula II o un epóxido de la fórmula IIa con una amina es un 2-[2-(alquilo inferior)-amino-hidroxi-etil]-benzofurano substituido de la fórmula I. En ciertos casos, este producto puede contener el correspondiente 2-[1-(alquilo inferior)-amino-2-hidroxi-etil]-benzofurano como producto secundario.

15. Este producto secundario puede separarse por métodos convencionales; por ejemplo, mediante cromatografía o mediante cristalización fraccionada de las bases o de sus sales de adición de ácido.

20. La hidrogenación catalítica de cualquier producto de reacción 5-(cloro o bromo)-benzofuránico de la fórmula I se lleva a cabo convenientemente en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, carbón paladiado), a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. La hidrogenación catalítica se efectúa también convenientemente en un medio

25. alcalino (por ejemplo, un hidroxido de metal alcalino como el



339972

hidróxido potásico, en un alcohol inferior como el metanol), La hidrogenación conduce al desprendimiento del átomo de cloro o bromo R^3 y llega casi a cesar una vez que el desprendimiento se ha producido.

5. Se apreciará 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 separarse en sus isómeros ópticos según métodos ya de su conocidos; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales.

10. Las sales de adición de ácido proporcionadas por este invento son las formadas con los ácidos inorgánicos (por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico) y con los ácidos orgánicos (por ejemplo, el ácido acético, el ácido tartárico, el ácido maléico, el ácido cítrico y el ácido paratoluensulfónico).

15. Se ha comprobado que los derivados de benzofurano proporcionados por este invento tienen marcadas propiedades de bloqueo adrenérgico del tipo beta. Resultan útiles en el tratamiento de los trastornos cardíacos, como la arritmia cardíaca y la angina cardíaca.

20. Los derivados de benzofurano proporcionados por este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan dichos derivados en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Los preparados farmacéu-
- 25.



339972

5. ticos pueden componerse para administración entérica (por ejemplo, oral) o paréntérica. Los preparados sólidos para administración oral incluyen las pastillas, las pildoras, los polvos, las cápsulas y los granulados, y el vehículo es inorgánico (por ejemplo, talco) u orgánico (por ejemplo, lactosa o almidón). Pueden hallarse también presentes aditivos como el estearato de magnesio (un lubricante). Los preparados líquidos para administración oral incluyen emulsiones, soluciones y suspensiones, y en ellos pueden hallarse presentes los
10. diluentes que se usan de ordinario en farmacia (por ejemplo, agua y jalea de petróleo). Los preparados líquidos pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Los polioxietilenglicoles y los aceites vegetales son medios de suspensión útiles. Asimismo pueden hallarse presentes agentes emulgentes, agentes dispersantes y otros coadyuvantes. Los preparados farmacéuticos pueden someterse a las operaciones farmacéuticas usuales, como la esterilización, y pueden combinarse con otros materiales de utilidad terapéutica.
20. Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de este invento.



339972

EJEMPLO 1

- Se calentaron en reflujo durante 24 horas
- 13 g de 5-bromo-2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano con 14,4 g (0,24 moles) de isopropilamina
5. y 100 cc de etanol. Luego se evaporaron el etanol y el exceso de isopropilamina y se distribuyó el residuo entre éter y solución de hidróxido sódico. Se separó la capa etérea, se la lavó con agua y con salmuera y se la secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución desexada se filtró y se evaporó hasta
10. sequedad. Recristalizando el residuo cristalino en éter de petróleo (de gama de ebullición 60-80°C), se obtuvieron 4,7 g de 5-bromo-2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano en forma de un polvo cristalino de color leonado y punto de fusión de 122-123°C (estructura confirmada por espectroscopia de resonancia magnética nuclear).
15. Tratando con cloruro de hidrógeno etéreo una solución de la base libre en etanol, se obtuvo el respectivo clorhidrato en forma de cristales leonados, de punto de fusión 176-178°C, después de recristalización en etanol.
20. El material de partida utilizado en este procedimiento puede obtenerse así:
- Agitando y a la temperatura ambiente, se añade a gotas una solución de 8,4 g de hidróxido potásico en 60 cc de etanol a una solución de 34,4 g (0,135 moles) de 4-2-formil-
25. -1-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno en 200 cc de etanol.



339972

A la suspensión de la sal potásica amarilla así obtenida se agregan a gotas, agitando y en periodo de 15 minutos, 18,75 g (0,2 moles) de cloroacetona. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 24 horas, se la diluye luego con

5. unos 1000 cc de agua y se extrae la dilución tres veces con cloroformo. Los extractos, combinados, se lavan sucesivamente con agua, con solución diluida de hidróxido sódico, con agua y con salmuera y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La solución desecada se filtra y se evapora bajo presión reducida.
10. El residuo sólido, cristalizado en etanol, da 2-acetil-5-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano, en forma de prismas amarillos, con punto de fusión de 139-140°C.

- Agitando y en un periodo de 10 minutos, se añaden a gotas 5 cc (8,17 g, 0,0525 moles) de cloruro de sulfuro-
15. lo a una solución de 14,7 g (0,05 moles) de 2-acetil-5-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano en 60 cc de cloroformo. Se calienta la mezcla despacio hasta reflujo y se prosigue el calentamiento en reflujo suave y con agitación durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, se enfría la mezcla y se la
20. vierte en agua helada. Se separán las capas y se extrae con cloroformo la capa acuosa. Las soluciones orgánicas, combinadas, se lavan con solución diluida de carbonato sódico y con agua y se secan sobre sulfato sódico anhidro. La solución desecada se filtra y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El
25. residuo sólido, cristalizado en 500 cc de etanol, da 2-cloroace-



339972

til-5-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano en forma de agujas de color leonado y punto de fusión 150-152°C.

- A una solución de 13,0 g (0,04 moles) de 2-cloroacetil-5-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano en una
5. mezcla de 80 cc de dioxano y 20 cc de agua se añaden, en porciones, a 0°C y en un período de 20 minutos, 0,95 g (0,025 moles) de borohidruro sódico. Se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 3 horas y luego se la diluye con agua. Se desprende el dioxano por evaporación bajo presión
10. reducida, a 40°C, y se extrae el residuo tres veces con éter. Los extractos combinados se lavan con agua y con salmuera y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Filtrando la solución desecada y evaporándola bajo presión reducida, se obtiene un rendimiento cuantitativo de 5-bromo-2-(2-cloro-1-
15. -hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano en forma de un aceite amarillo.

EJEMPLO 2

- En una autoclave cerrada, se calienta a 100°C, durante 48 horas, una mezcla de 1,0 g de 5-bromo-2-epoxietil-
20. -6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano y 1,2 g de isopropilamina en 50 cc de metanol/benceno (1:1). Se enfría la solución resultante, se la evapora hasta sequedad y se distribuye el residuo entre éter y ácido clorhídrico 0,5-n. Se separa



339972

la capa acuosa, se lava con éter, se la alcaliniza con solución diluida de hidróxido sódico y se la extrae con éter. Luego se lavan con agua los extractos etéreos, se secan sobre sulfato sódico y se evapora. El sólido resultante, de color leonado, se recristaliza en éter de petróleo (de gama de ebullición 60 a 80°C), lo que da 0,7 g de 5-bromo-2-(2-isopropilamino-1-hidroxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano en forma de cristales leonados, de punto de fusión 118-120°C e idéntico al obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1. Una solución de la base libre en etanol se trata con cloruro de hidrógeno etéreo y se obtiene el clorhidrato correspondiente, de punto de fusión 177-178°C, idéntico al clorhidrato obtenido según el Ejemplo 1.

15. El material de partida utilizado en este procedimiento puede obtenerse así:

Se añade a la temperatura ambiente y en un período de 30 minutos, una solución de 6,5 g de 5-bromo-2-(2-cloro-1-hidroxietil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano en 50 cc de benceno seco a una suspensión bien agitada de 4 g de hidróxido potásico en polvo en 40 cc de benceno seco. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas y luego se filtra. El filtrado se lava con agua hasta que las lavazas ya no salen alcalinas, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Recristalizando en etanol el residuo cristalino de color amarillo pálido, se obtienen

339972

4,0 g de 5-bromo-2-epoxietil-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]fu-
rano en forma de placas de color amarillo pálido y punto de
fusión 116-177°C.

EJEMPLO 3

5. Se hidrogenaron, en presencia de carbón paladiado el 5%, 3,52 g (0,01 moles) de 5-bromo-2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano, obtenido según el Ejemplo 1), en 50 cc de etanol. Al cabo de 35 minutos, se había adsorbido un equivalente molar de hidrógeno, y a
10. continuación el ritmo de absorción de hidrógeno se volvió insignificante. Terminada la hidrogenación, se separó el catalizador por filtración, se diluyó el filtrado con 200 cc de agua y se hizo básica la dilución con solución diluida de hidróxido sódico. La solución alcalina se extrajo dos veces con
15. éter, y los extractos, combinados, se lavaron con agua y con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró la solución desecada y se la evaporó hasta sequedad. Luego se recogió en etanol el aceite residual y se le trató con cloruro de
20. hidrógeno etéreo. El clorhidrato cristalino de 2-(2-isopropil-amino-1-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano así formado fue recristalizado en etanol/éter y dio microcristales blancos de punto de fusión 155-156°C.



339972

EJEMPLO 4

Se hizo reaccionar 5-bromo-2-(2-cloro-1-hidroxi-
-etil)-7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-b]furano con isopropilamina
en etanol, de acuerdo con el Ejemplo 1. Se aisló el producto,
5. 5-bromo-2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-7,8-dihidro-6H-
-indeno[4,5-b]furano, en forma de su base libre, que fundió
a 134-135°C cuando se la cristalizó en éter de petróleo (de gama
de ebullición 60 a 80°C). El clorhidrato respectivo fundió a
182-183°C (en etanol/éter).

10. El material de partida para la operación anterior
puede obtenerse así:

Procediendo según la respectiva indicación del Ejemplo
1, se convierte 7-bromo-5-formil-4-hidroxi-indano, pasando
por su sal potásica, en 2-acetil-5-bromo-7,8-dihidro-6H-
15. -indeno[4,5-b]furano. El material obtenido, cristalizado en
etanol, da cristales de color amarillo pálido y punto de
fusión 153-155°C.

El tratamiento del 2-acetil-5-bromo-7,8-dihidro-
-6H-indeno[4,5-b]furano con cloruro de sulfurilo conforme a las
20. respectivas indicaciones del Ejemplo 1 da 2-cloroacetil-5-bromo-
-7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-b]furano, en forma de agujas de
color pardo pálido y punto de fusión 140-143°C (en etanol).

Procediendo según las respectivas indicaciones del
Ejemplo 1, se reduce el 2-cloroacetil-5-bromo-7,8-dihidro-6H-

339972

-indenol[4,5-b]furano, en dioxano acuoso, con borohidruro sódico. El 5-bromo-2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-b]-furano así obtenido puede usarse en su estado bruto para la operación que se ha descrito antes.

5. EJEMPLO 5

Siguiendo las indicaciones del Ejemplo 1, (II), se desbromó 5-bromo-2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-b]furano por hidrogenación en presencia de carbón paladiado. Se aisló, en forma de su base libre, 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-b]furano, que fundió a 90-91°C después de cristalización en éter de petróleo (de gama de ebullición 60 a 80°C). El clorhidrato respectivo se obtuvo en forma de cristales blancuzcos, de punto de fusión 195°C (en etanol/éter).

15.

EJEMPLO 6

Se calentaron en reflujo durante 24 horas 12 g de 2-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-nafto[1,2-b]furano con 18,0 g (0,3 moles) de isopropilamina y 50 cc de etanol. Se evaporaron luego bajo presión reducida el etanol y el exceso de isopropilamina y la goma residual se hizo básica con solución de hidróxido sódico diluida y se extrajo dos veces con éter. Los

20.



339972

extractos, combinados, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución desecada y se la evaporó. Se disolvió en metanol el aceite amarillo residual y a esta solución se añadió una solución metanólica de ácido oxálico. El oxalato que se precipitó en forma de polvo blancuzco resultó contener, según la cromatografía en capa delgada, dos componentes que pudieron separarse con facilidad por medio de cristalización fraccionada en etanol.

5. Un componente presentaba un punto de fusión de 127-130°C. Se le convirtió en base libre, que por espectroscopia de resonancia magnética nuclear resultó ser 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-nafto[1,2]furano. Se disolvió la base libre en etanol y, agregando cloruro de hidrógeno etéreo, se obtuvieron 1,6^g/cc clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-nafto[1,2-b]furano, en forma de prismas blancuzcos, de punto de fusión 147-148°C (en etanol/éter).

10. El segundo componente del oxalato mencionado presentaba un punto de fusión 203-204°C. Se convirtió también éste en base libre, la cual, según la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, resultó ser 2-(1-isopropilamino-2-hidroxi-etil)-nafto[1,2-b]furano. Se disolvió esta base en etanol y, agregando cloruro de hidrógeno etéreo, se obtuvieron 1,6 g de 2-(1-isopropilamino-2-hidroxi-etil)-nafto[1,2-b]furano, en forma de cristales blancos, fundentes de 174-175°C (en etanol/éter).
15. 20. 25.



339972

El material de partida utilizado en esta operación puede obtenerse así:

5. Agitando y a la temperatura ambiente, se añade a gotas una solución de 12,0 g de hidróxido potásico en 120 cc de etanol a una solución de 26,7 g (0,155 moles) de 2-formil-1-hidroxi-naftaleno en 200 cc de etanol. A la suspensión agitada, de la sal potásica resultante se agregan a gotas y en período de 15 minutos 12,0 cc (16,2 g, 0,17 moles) de cloro-acetona. La mezcla obtenida se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas y luego se le añaden 1000
10. cc de agua y se extrae la mezcla tres veces con cloroformo. Los extractos, combinados, se lavan sucesivamente con agua, con solución diluida de hidróxido sódico, con agua y con salmuera y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se
15. filtra la solución desecada y se la evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite viscoso residual se destila bajo presión reducida y se cristaliza en etanol la fracción hirviente a 150-170°C/0,5 mm de Hg (9,4 g), lo que da 2-acetil-nafto[1,2-b]furano en forma de agujas blancuzcas,
20. de punto de fusión 75-75,5°C.

- A una solución agitada de 13,1 g (0,0625 moles) del 2-acetil-nafto[1,2-b]furano en 130 cc de tetrahidrofurano seco se añaden, de una sola vez y a la temperatura ambiente, 23,5 g (0,0625 moles) de perbromuro de trimetil-fenil-
25. -amonio. A los pocos minutos empieza a aparecer un precipitado de bromuro de trimetil-fenil-amonio. Se prosigue la

339972

- agitación durante 30 minutos, se vierte luego la mezcla en agua helada y se extrae dos veces con éter. Los extractos, combinados, se lavan con solución de bicarbonato sódico, con agua y con salmuera y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra la solución desecada y se la evapora hasta sequedad. El sólido cristalino residual, una vez recristalizado en etanol, da 13,3 g de 2-bromoacetil-nafto[1,2-b]furano en forma de agujas de color pardo pálido y punto de fusión 125-127°C.
5. A una solución de 12,0 g (0,0415 moles) del 2-bromoacetil-nafto[1,2-b]furano en una mezcla de 120 cc de dioxano y 30 cc de agua, se añaden en porciones, agitando, a 0°C y en un período de 30 minutos 1,2 g (0,03 moles) de borohidruro sódico. La mezcla obtenida se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden luego 200 cc de agua y se separa el dioxano por evaporación bajo presión reducida a 40°C. El residuo se extrae dos veces con éter, y los extractos, combinados, se lavan con agua y con salmuera y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se filtra la solución desecada y se la evapora bajo presión reducida, lo que da un rendimiento cuantitativo de 2-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-nafto[1,2-b]furano en forma de un aceite viscoso, de color amarillo oscuro.
- 10.
- 15.
- 20.



339972

EJEMPLO 7

- Se prepararon pastillas que contenían cada una 50,0 mg de clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-
-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano, 86 mg de lactosa,
5. 50,0 mg de almidón de maíz, 8,0 mg de almidón de maíz pregela-
tinizado y 3,0 mg de estearato cálcico, con un peso total de
200,0 mg por pastilla, mezclando el material activo, la
lactosa, el almidón de maíz y el almidón pregelatinizado en
una mezcladora apropiada, haciendo pasar la mezcla por una
10. máquina desmenuzadora provista de tamiz y con cuchillas hacia
adelante, devolviendo a la mezcladora la mezcla desmenuzada,
humedeciendo ésta con agua para formar una pasta espesa,
haciendo pasar la masa húmeda por un tamiz apropiado, secando
a 44°C sobre bandejas forradas de papel los gránulos obteni-
15. dos, devolviendo a la mezcladora los gránulos secos, añadiendo
el estearato cálcico, mezclando bien y comprimiendo el granu-
lado en una pastilla de 200,0 mg de peso, con técnicas ordina-
rias; las pastillas pueden entallarse si se desea.

EJEMPLO 8

20. Se prepararon cápsulas que contenían cada una
25,0 mg de clorhidrato de 2-(2-isopropilamino-1-hidroxi-etil)-
-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano, 160 mg de lactosa,

339972

- 30,0 mg de almidón de maíz y 5,0 mg de talco, con un peso neto total de 220,0mg por cápsula, mezclando el material activo, la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada, haciendo pasar la mezcla por una máquina desmenuzadora, devolviendo a la mezcladora la mezcla desmenuzada,
5. añadiendo el talco, homogeneizando a fondo la mezcla resultante y envasándola en cápsulas de gelatina de cáscara dura.



339972

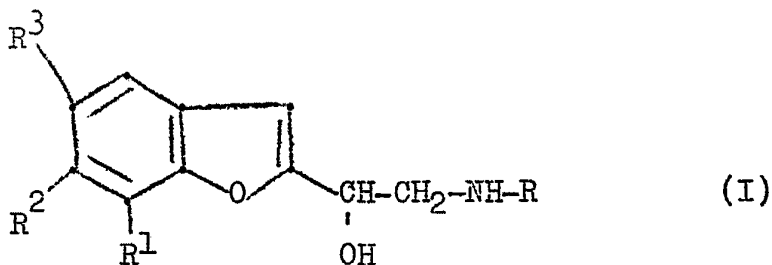
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente británica núm.

5. 18.815 del 29 de Abril de 1966.

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

10.

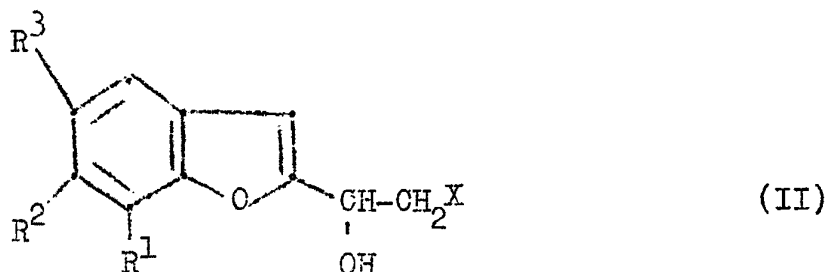


15.

en la que R representa un grupo alquílico inferior; R¹ y R², juntos, representan un grupo trimetilénico, tetrametilénico o butadien-(1,3)-ilénico-(1,4); y R³ representa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo, y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por hacerse reaccionar una halohidrina de la fórmula general

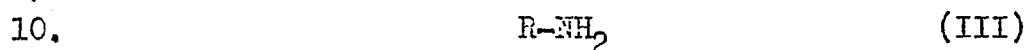


339972



5. en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen el significado expuesto antes, mientras que X es un átomo de cloro o de bromo,

o un epóxido correspondiente, con una amina de la fórmula general



en la que R tiene el mismo significado expuesto antes,

15. eliminarse, si se desea, cualquier átomo de cloro o de bromo del producto de la reacción, po hidrogenación catalítica, y convertirse, también si se desea, el producto de la reacción o el producto de la hidrogenación catalítica en una sal de adición de ácido.

20. 2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que la reacción de la halohidrina de la fórmula II con la amina de la fórmula III se efectua en presencia de un agente aceptor de ácido.



339972

3. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por utilizarse como material furánico de partida una halohidrina de la fórmula II en la que R^3 es un átomo de bromo, o un epóxido correspondiente.
5. 4. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse como material furánico de partida una halohidrina de la fórmula II en la que R^3 es un átomo de hidrógeno, o bien un epóxido correspondiente.
10. 5. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por usarse como material furánico de partida el 5-bromo-2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-6,7,8,9-tetrahidro-nafto[1,2-b]furano o el epóxido correspondiente.
15. 6. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por usarse como material furánico de partida el 5-bromo-2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-7,8-dihidro-6H-indeno[4,5-b]furano o el epóxido correspondiente.
20. 7. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 4, caracterizado por usarse como material furánico de partida el 2-(2-bromo-1-hidroxi-etil)-nafto[1,2-b]furano o el epóxido correspondiente.



339972

3. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por usarse como material amínico de partida de la fórmula III la isopropil- amina.

5. 9. Procedimiento para la preparación de derivados de benzofurano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 28 de Abril de 1967

p.a.

JAIMÉ ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ