

371230

Case 4-2895+



SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE C-07 A-01
 SUBCLASE D H

P A T E N T E
D E

I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOFURANO", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

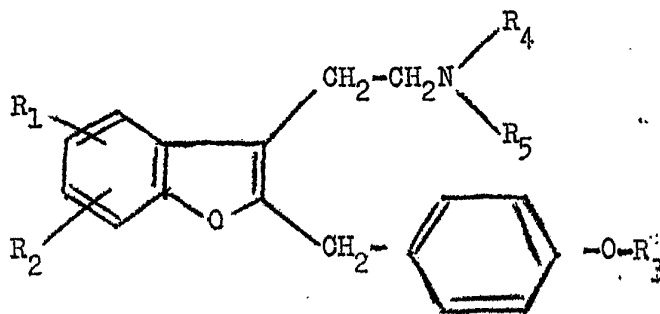
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzofurano con propiedades valiosas farmacológicamente y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos.

5. Se ha encontrado sorprendentemente que los nuevos derivados de benzofurano de la fórmula general I

10.



(I)

on la que

POOR QUALITY

371230



- R₁ significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o un grupo alcoxi con, en cada caso, 2 átomos de carbono a lo sumo o el grupo nitro,
- 5. R₂ significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o un grupo alcoxi con, en cada caso, 2 átomos de carbono a lo sumo,
- 10. R₃ significa un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y
- R₄ y R₅ significan, cada una, un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo ; ambas junto con el átomo de nitrógeno adyacente como -NR₄R₅, el grupo 1-pirrolidinílico, piperidínico o morfolínico,
- 15.

y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, así como espasmolítica y antitusígena sin acción amortiguadora del sistema nervioso central. Al mismo tiempo muestran una toxicidad relativamente escasa y buena tolerancia y son por ello apropiados como materias activas de preparados farmacéuticos administrados oral, rectal o parentéricamente para mitigar y suprimir estados de dolor de orígenes diferentes, y otros asimismo de naturaleza espasmódica así como de tos irritativa. La actividad analgésica de los compuestos de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido, por ejemplo de

1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina,

20.

25.

30. 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etil]-

371230



- pirrolidina,
N,N-dietyl-2-(p-ctoxibencil)-6-metil-3-benzofuranoetilamina,
1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pipe-
ridina,
5. 4-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-
-morfolina,
1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirro-
lidina,
N,N-dietyl-2-(p-ctoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranoetilamina
10. N,N-di-n-propil-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranoetila-
mina,
1-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-
-piperidina,
1-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-
15. -pirrolidina,
1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirro-
lidina,
1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-6-etil-3-benzofuranil]-etil]-pirro-
lidina,
20. N,N-dietyl-2-(p-ctoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranoetilamina,
y sus clorhidratos se muestra en la aplicación oral o intra-
peritoneal en ratones por ejemplo en el ensayo de placa ca-
liente según A.D. Woolfe y G. McDonald J.Pharmacol.Exptl.
Therap. 80, 300 (1944), en el que se determina el retraso
25. del punto reaccional de los ratones debido a la substancia
de ensayo tras la aplicación sobre una placa de 56°C. Ade-
más se puede mostrar la actividad analgésica por ejemplo
mediante medición del retraso del tiempo reaccional efectivo
mediante su administración intraperitoneal u oral en ratones
30. en la irritación de la cola mediante irradiación de calor

371230



5. según la ordenación de ensayo de G. Friebal y Cl. Reichle, Arch. exp. Path. und Pharmakol. 226, 551 (1955). La actividad antitusígena de los compuestos de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido por ejemplo los clorhidratos de la N,N-dimetil-2-(p-otoxibencil)-3-benzofuranotilamina, de la 4-[2-[2-(p-otoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-morfolina y la 4-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-morfolina, se muestra por ejemplo en la aplicación intravenosa en gatos según el método de R. Domenjoz. Arch. exp. Path. und Pharmakol. 215 19-24 (1952). La actividad musculotropo-espasmolítica de las citadas materias, por ejemplo de la 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina y su clorhidrato dan por ejemplo en ensayos on la pata de cobayos aislada, en la que se determinan las dosis de igual acción lítica a la papaverina de las sustancias de ensayo frente a la concentración efectiva por cloruro bórico.
- 10.
- 15.

20. En los derivados de benzofurano de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes indicadas más abajo, R₁ como radical alquílico o alcoxi inferior es por ejemplo el grupo metílico, etílico, metoxi o etoxi, y como átomo de halógeno es cloro, fluor o bromo R₂ es por ejemplo hidrógeno, uno de los grupos alquílicos o alcoxi inferiores citados como ejemplo para R₁, en especial el grupo metílico o bien metoxi o uno de los átomos de halógeno precitados. Como ejemplos para los grupos alquílicos R₃ se citan el grupo metílico etílico n-propílico, isopropílico, n-butílico isobutílico y butílico secundario, R₄ y R₅ son como grupos alquílicos por ejemplo grupos metílicos, etílicos, n-propílicos, n-butílicos o isobutílicos,
- 25.
- 30.

371230

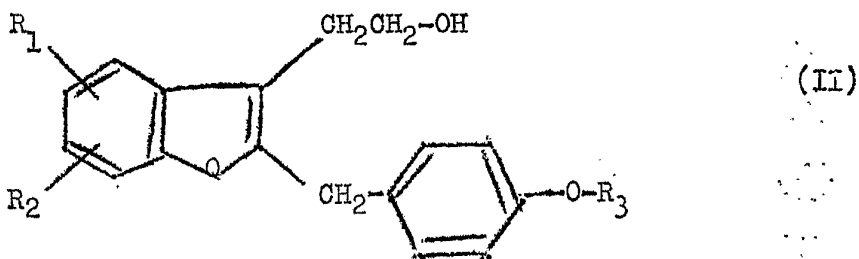


R₄ puede ser además por ejemplo también el grupo isopropílico o butílico secundario.

Los nuevos derivados de benzofurano de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido se preparan al hacer reaccionar un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II

5.

10.



en la que

15.

R₁, R₂ y R₃ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con un compuesto de la fórmula general III



20.

en la que

R₄ y R₅ tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

25.

y en caso deseado el derivado de benzofurano obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

30.

Como éster apto para reacción de compuestos de la fórmula general II son apropiados por ejemplo ésteres de ácido sulfónico, como el éster del ácido p-toluen-sulfónico, y el éster del ácido metansulfónico, así como los

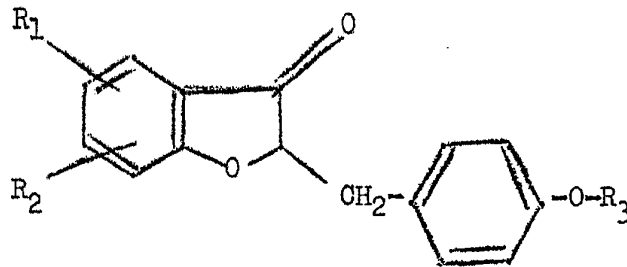
37 1230



- ésteros de hidrácidos, como por ejemplo bromuros y cloruros. Como medio reaccional y a la vez como agente ligador de ácido puede utilizarse un exceso en la base a reaccionar de la fórmula general III en donde la reacción de preferencia se realiza entre 60-120°, es decir a la temperatura de ebullición de la base o eventualmente también por debajo de esta temperatura o por encima, y entonces en recipiente cerrado. En la utilización de dimetilformamida como medio reaccional y un exceso en la base como agente ligador de ácido
5. se realiza la reacción a temperatura ambiente hasta temperatura módicamente elevada. Además se puede realizar la reacción por ejemplo en metanol, butanona y dioxano, de preferencia a su temperatura de ebullición bajo utilización de base en exceso de la fórmula general III o por ejemplo también de bases orgánicas terciarias o de materias inorgánicas ligadoras de ácido, por ejemplo de carbonatos, como carbonato potásico.
- 10.
- 15.

- Los derivados de benzofurano de la fórmula general II de los cuales pueden prepararse en forma usual los ésteros aptos para reacción son por su parte materias nuevas. Para su preparación se parte por ejemplo de 3(2H)-benzofuranonas substituidas que corresponden a la definición para R₁ (con exclusión del grupo nitro) y R₂. Estas se condensan primero con p-alcoxibenzaldehidos inferiores y los derivados de 2-(p-alcoxibencilideno) obtenidos se hidrogenan para formar las 2-(p-alcoxibencil)-3(2H)-benzofuranonas correspondientes de la fórmula general IV,,
- 20.
- 25.

371230



(IV)

5.

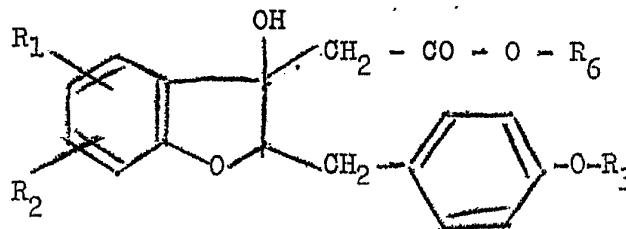
en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

10.

Mediante reacción de los compuestos de la fórmula general IV con ésteros alquílicos de ácido 2-bromoacético inferior y zinc en benceno según Reformatsky se obtiene éster alquílico inferior del ácido 2-(p-alcoxibencil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-3-benzofuranoacético que corresponde a la fórmula general V,

15.



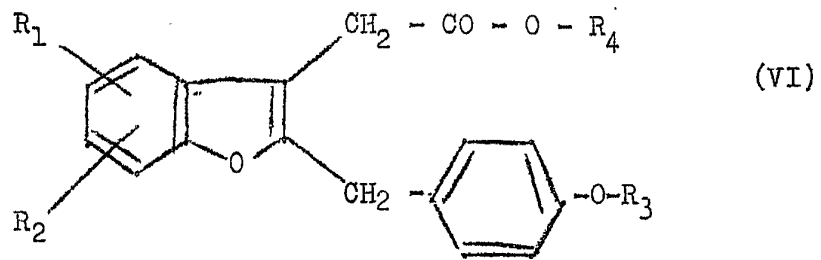
(V)

20.

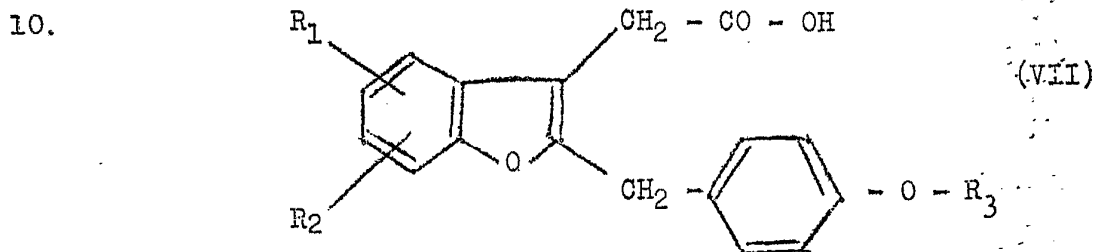
y de eso mediante deshidratación, por ejemplo con ácido sulfúrico diluido inmediatamente a continuación en la descomposición de la mezcla reaccional por acción prolongada del ácido utilizado para la descomposición o mediante calentamiento del hidroxiéster aislado por sí solo o eventualmente en presencia de un agente deshidratante el éster alquílico del ácido 2-(p-alcoxibencil)-3-benzofuranoacético inferior de la fórmula general VI

25.

371230



que por su parte se hidroliza eventualmente para formar el ácido 2-(p-alcoxibencil)-3-benzofuranoacético correspondiente de la fórmula general VII



15. En las fórmulas generales V, VI y VII, R_6 significa un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, mientras que R_1 , R_2 y R_3 tienen la significación indicada bajo la fórmula 0.

20. La reducción del éster de la fórmula general VI con hidruros complejos, como por ejemplo hidruro de litio y aluminio o diborano, en disolventes etéreos produce 2-(p-alcoxibencil)-3-benzofuranotanolos que correspondo a la fórmula general II.

25. Otro paso para formar 2-(p-alcoxibencil)-3(2H)-benzofuranona arriba citadas de la fórmula. IV consiste en la condensación de cierre de anillo de ésteres alquílicos de ácido (o-alcoxycarbonil-fenoxy)-acético inferiores, substituidos eventualmente en correspondencia de la definición para R_1 y R_2 , mediante sodio para

30.

371230



5. formar compuestos sódicos de ésteres alquílicos de ácido 3(2H)-oxo-2-benzofuranocarboxílico, efectuado de la reacción inmediatamente a continuación con bromuros o cloruros p-alcoxibencílicos inferiores y por último descarboxilación mediante lejía de potasa metanólica a temperatura de ebullición.
10. En caso deseado se transforma los derivados de benzofurano de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención a continuación en la forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un compuesto de la fórmula general I en un disolvente orgánico, como acetona, dioxano, metanol o etanol, o éter dietílico, con el ácido deseado como componente de sal o una solución del mismo y la sal precipitada se para inmediatamente o tras adición de otro líquido orgánico, como por ejemplo éter dietílico para acetona o agua para disolventes miscibles con agua, como acetona o dioxano.
15. Para la utilización como materias activas para medicamentos pueden utilizarse en lugar de las bases libres en caso deseado sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente de preferencia en soluciones es decir sales con aquellos ácidos cuyos aniones en las dosificaciones que entran en consideración no muestran acción farmacológica o muestran acción farmacológica propia deseada.
20. Además es ventajoso cuando las sales a utilizar como materias activas son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con compuesto de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
- 25.
- 30.

371230



- ácido metansulfónico, ácido otandisulfónico ácido bota-
-hidroxiotansulfónico, ácido acético ácido málico, ácido
tartárico, ácido cítrico ácido lóctico ácido succínico,
ácido fumárico ácido maleico ácido ascórbico ácido
5. benzoico, ácido salicílico ácido fenilacético, ácido
mandélico, ácido embónico o ácido 1,5-naftalindisulfónico.

- Los nuevos derivados de benzofurano de la fórmula
general I y sus sales de adición de ácido tolerables far-
macéuticamente se administran peroral rectal o parentéri-
camente. Para el tratamiento de estados de dolor se admi-
nistra en mamíferos dosis diarias parentéricas de 0,1-5 mg/kg
10. (de preferencia 0,1-1,0 mg/kg) y dosis diarias perorales o
rectales de 5-100 mg/kg (de preferencia 5-20 mg/kg). Para
el tratamiento de tos irritativa la dosis diaria para anima-
15. les de sangre caliente asciendo en forma oral o parental
a 0,25-2,5 mg/kg. Para la administración oral o rectal son
apropiadas formas unitarias de dosis como grageas cáps-
ulas tabletas o bien supositorios que contienen de pre-
ferencia 10-100 mg, y ampollas que contienen de preferencia
20. 5-25 mg de un derivado de benzofurano de la fórmula general
I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente.

- Las formas unitarias de dosis para la adminis-
tración peroral contienen como materia activa de preferencia
entre 5% y 90% de una sal tolerable farmacéuticamente. Para
25. su preparación se combina a la materia activa por ejemplo
con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sa-
carosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata,
almidón de maiz o amilopectina, además polvo de laminaria
o polvo de pulpa cítrica, derivados de celulosa o gelatinas
30. eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato

371230



- magnésico o cálcico o polietilenglicoles para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener todavía por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las
5. cápsulas partidas de gelatina así como cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante como glicerina. Las primeras contienen a la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes como talco o estearato magnésico y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito
10. sódico o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde asimismo pueden adicionarse estabilizadores.
15. Además para el tratamiento de la tos pueden entrar en consideración por ejemplo asimismo tabletas desleibles, así como formas de aplicación oral no dosadas unitariamente como por ejemplo jarabes para la tos y gotas para la tos elaboradas con las materias auxiliares usuales.
20. Como formas unitarias de dosis para la administración rectal pueden entrar en consideración por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de un derivado de benzofurano de la fórmula general I o de una de sus sales apropiada con una base grasa neutra o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la
25. materia activa con polietilenglicoles.
- 30.

37 1230



Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, además también intravenosa contienen de preferencia, en solución acuosa, una sal acuosoluble de un derivado de benzofurano de la fórmula general I, como materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes y sustancias tampón apropiados.

Las proscripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de las formas de aplicación según la invención:

10. a) Se mezclan 10 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-oxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina 30 gramos de lactosa y 5 gramos de ácido silícico altamente disperso, la mezcla se humedece con una solución de 5 gramos de gelatina y 7,5 gramos de glicerina en agua destilada
15. y se granula por un tamiz. El granulado se seca, se tamiza y se mezcla cuidadosamente con 3,5 gramos de almidón de patata, 3,5 gramos de talco y 0,5 gramos de estearato magnésico. La mezcla se prensa para formar 1.000 tabletas de 65 mg de peso y 10 mg de contenido de materia activa, cada una.
20. b) 1.000 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-oxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina se mezclan con 550 gramos de lactosa y 292 gramos de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica
25. de 8 gramos de gelatina y se granulan por un tamiz. Tras el secado se mezclan 60 gramos de almidón de patata, 60 gramos de talco 10 gramos de estearato magnésico y 20 gramos de anhídrido silícico altamente disperso, y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de
30. peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que

371230



en caso dosado pueden proveerse con ranuras de partición para afinar la dosificación.

- c) Se mezclan 10 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina.
5. 15 gramos de lactosa y 20 gramos de almidón, la mezcla se humedece con una solución de 5 gramos de gelatina y 7,5 gramos de glicerina en agua destilada y se granula por un tamiz. El granulado se seca, se tamiza y se mezcla a fondo con 3,5 gramos de talco y 0,5 gramos de estearato magnésico. La mezcla se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 26,66
10. gramos de sacarosa cristalizada, 17,5 gramos de talco, 1 gramo de goma laca, 3,75 gramos de goma arábiga, 1 gramo de ácido silícico altamente disperso y 0,090 gramos de colorante
15. y se secan. Las grageas obtenidas pesan 115 mg cada una y contienen 10 mg de materia activa cada una.
- d) Se prepara un granulado a partir de 500 gramos de clorhidrato de N,N-dietyl-2-(p-otoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranoetilamino, 175,90 gramos de lactosa y la
20. solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que tras el secado se mezcla con 56,60 gramos de dióxido silícico altamente disperso, 165 gramos de talco, 20 gramos de almidón de patata y 2,50 gramos de estearato magnésico y se prensa para formar 10.000 núcleos de gragea.
25. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábiga, 0,22 gramos de colorante y 1,5 gramos de dióxido de titanio y se secan. Las grageas obtenidas pesan cada una 145 mg y contienen
30. cada una 50 mg de materia activa cada una.

371230



- o) Para preparar 1.000 cápsulas con 25 mg de contenido de materia activa cada una, se mezcla 25 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina con 248 gramos de lactosa, la mezcla se humedece homogéneamente con una solución acuosa de 2 gramos de gelatina y se granula por un tamiz apropiado (por ejemplo tamiz III según Ph.Helv. V). El granulado se mezcla con 10 gramos de almidón de maíz seco y 15 gramos de talco y se llenan en igual forma 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
- 5.
- 10.

- f) Se elabora una masa para supositorios a partir de 5 gramos de clorhidrato de 4-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-morfolina y 163,5 gramos de Adeps solidus y con ello se cloran 100 supositorios con 50 mg de contenido de materia activa cada uno.
- 15.

- g) 1 gramo de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina y 0,10 gramos de ácido ascórbico se disuelven en agua destilada y se deslíe a 100 cc. La solución obtenida se utiliza para llenar ampollas, cada una por ejemplo con 1 cc de capacidad, que corresponde a un contenido en 10 mg de materia activa. Las ampollas llenadas se esterilizan usualmente en caliente.
- 20.

- h) Se disuelven 1 gramo de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina y 4,4 gramos de glicorina en agua destilada para formar 200 cc y con la solución se llenan 100 ampollas de 2 cc cada una con 10 mg de contenido de materia activa cada una.
- 25.

- i) Para la preparación de un jarabe con un contenido de materia activa de 0,5 (peso por volumen) se disuel-
- 30.

371230



5. von 0,50 gramos de clorhidrato de N N-dimetil-2-(p-otoxi-bencil)-3-benzofuranoctilamina y 0,1 grano de materia odorífera en 65 cc de etanol al 96%. Por otra parte se disuelve 3 gramos de azúcar, 0,6 gramos de sacarina en 10 cc de agua destilada, caliente, se adiciona 5 gramos de glicorina, la solución obtenida se reune con la solución de materia activa precitada y se completa con etanol a 100 cc.

10. Los ejemplos siguientes aclaran la preparación de los nuevos derivados de benzofurano de la fórmula general I sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO I

15. a) 40 gramos de 5-metil-3(2H)-benzofuranona [véase K. Feist y E. Siebenlist, Arch.Pharm. 265, 196 (1927)] se disuelven en 35 cc de etanol absoluto caliente, se trata con 40,5 gramos de p-otoxibenzaldehido y 2 cc de ácido clorhídrico concentrado y se agita $\frac{1}{2}$ hora a temperatura de ebullición bajo reflujo. La adición del ácido origina una tinción rojo profundo de la solución y reacción exotérmica; tras un breve tiempo se inicia la precipitación del compuesto bencilidónico. 20. Tras el enfriado, la mezcla reaccional se deja reposar durante unas 15 horas a 0° y luego el producto reaccional se filtra por succión y se lava con un poco de etanol. Se obtiene 25. 54 gramos (71,5% del valor teórico) de 2-(p-otoxibenciliden)-5-metil-3(2H)-benzofuranona como agujas amarillas, punto de fusión tras recristalizar en etanol 140-142°.

30. b) 38 gramos de 2-(p-otoxibenciliden)-5-metil-3(2H)-benzofuranona en 700 cc de dioxano se adicionan a 7 gramos de un catalizador prehidrogenado (5% de paladio sobre carbonato de

371230



- bario) y se hidrogenan a temperatura ambiente bajo presión normal. Después de 5 horas, la fijación de hidrógeno asciende por encima del 90% del valor teórico y la solución al principio amarilla casi decolora. Tan pronto como no se verifica
5. ya otra fijación de hidrógeno, se filtra del catalizador y lo filtrado se concentra en vacío. En la cristalización del residuo en éter-éter de petróleo se obtiene 30 gramos de 2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3(2H)-benzofuranona como cristales amarillentos de punto de fusión 74,5-75°, rendimiento 75% del valor teórico.
10. c) 17,0 gramos de 2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3(2H)-benzofuranona y 43,0 gramos de éster metílico del ácido bromoacético se disuelven juntos en 300 cc de benceno absoluto y se adiciona a gotas lentamente a una mezcla de 22 gramos de lana de zinc, 0,1 gramo de cloruro de mercurio(II) y 100 cc de benceno hirviente, que se agita fuertemente. Después de 3 horas se disuelve casi todo el zinc. Luego la mezcla reaccional se agita todavía durante 4 horas a temperatura de ebullición bajo reflujo. Luego se enfría la temperatura ambiente y se descompone con 200 cc de ácido sulfúrico 2-n. Al desdoblar agua del éster metílico del ácido 2-(p-ctoxibencil)-3-hidroxi-3-benzofuranacético isomero se agita la mezcla de la segunda
15. fase hasta que una prueba de la fase bencónica en el cromatograma de capa delgada (soporte = óxido de aluminio neutro Merck agente líquido benceno-éter (1:1) v/v coloración mediante calentamiento a 100° tras rociado con ácido sulfúrico al 10% en etanol) muestra solo todavía una mancha principal (Rf = aproximadamente 0,8). La capa bencónica se separa luego, se lava hasta la neutralidad, se seca sobre sulfato sódico
20. y se filtra por una columna de cromatografía cargada con
- 25.
- 30.

3712-0



500 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III. La elución del producto reaccional parcialmente absorbido con benceno y la evaporación del eluato junto con lo filtrado da 15,9 gramos de éster metílico del ácido 2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranoacético como aceite amarillento (rendimiento 78% del valor teórico). El éter de petróleo cristaliza el éster como agujas incoloras de punto de fusión 70-71°. Una prueba del éster hervida con lejía potásica 1-n en etanol acuoso durante 2 horas a reflujo da tras el evaporado del etanol acidulado con ácido sulfúrico 2-n extracción con éter y cristalización en éter-éter de petróleo el ácido correspondiente de punto de fusión 174-175°.

5. e 1) 2,7 gramos de 2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3(2H)-benzofuranona se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 c) con 6,6 gramos de éster metílico del ácido bromoacético y 3,3 gramos de lana de zinc. Luego se adiciona 20 cc de ácido sulfúrico 2-n y la mezcla se agita durante 2 minutos. La fase bencénica se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El producto bruto oleoso que permanece (3,3 gramos) se cromatografía en 130 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III. Se toman fracciones de 100 cc cada una (ver tabla siguiente).

25.	Número de la fracción	Disolvente (V/V)	Residuo de la "evaporación en g
	1	benceno	1,63
	2	"	0,58
	3	"	0,05
	4	"	0,16
30.	5	benceno-éter (9:1)	0,16

371230



Número de la fracción	Disolvente (V/V)	Residuo de la evaporación en g
6	bencono-éster (5:1)	0,28
7	" " "	0,22
8	" " "	0,05

5. Las fracciones 1 y 2 reunidas dan en éter de petróleo, 2,1 granos de éster metílico del ácido 2-(p-toxibencil)-5-metil-3-benzofuranacético de punto de fusión 70-71°. De las fracciones reunidas 7 y 8 se obtiene tras cristalización en éter-éter de petróleo, 0,18 granos de éster metílico del ácido 2-(p-toxibencil)-5-metil-2,3-dihidro-3-hidroxi-3-benzofuranacético de punto de fusión 81-82°, indicando aquí como "racemato B". El "racemato A" correspondiente se presenta en las fracciones 5 y 6 como aceite incoloro (IR en CH_2Cl_2 : 3540 cm^{-1} OH, 1730 cm^{-1} CO).

10.

15.

20. d) 3,6 granos de éster metílico del ácido 2-(p-toxibencil)-5-metil-3-benzofuranacético, disuelto en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto, se adiciona a gotas bajo agitación a una suspensión de 1,5 granos de hidruro de litio y aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla se hierve a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfría luego con hielo y se descompone con ácido clorhídrico diluido. Tras adición de 10 cc de una solución saturada de tartrato sódico potásico y neutralización con solución acuosa concentrada de amoníaco se evapora el tetrahidrofurano en vacío y la mezcla diluida con agua se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter lavados hasta neutralidad y secados sobre sulfato sódico se filtran por 20 granos de óxido de aluminio neutro Woelm eta-

25.

30.

371230



pa de actividad III y se eluye con éter. El filtrado y el eluato dan al evaporar, 3,0 gramos (91% del valor teórico) de 2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranoctanol como aceite incoloro.

5. c) 3,0 gramos del alcohol obtenido según d) se disuelve en 10 cc de piridina absoluta y la solución se enfría a -10° . Luego se introducen en porciones 5,0 gramos de sulfocloruro p-toluénico de forma que la temperatura no rebase por encima de -5° . La mezcla se deja reposar durante 15 horas a 0° . luego se vierte en agua helada y el aceite precipitado se separa y machaca. Después de algunas horas se efectúa la cristalización. La recrystalización en éter-éter de petróleo da 3,2 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etilico de ácido p-toluensulfónico de punto de fusión $78-79^{\circ}$ (Rendimiento 71%).
10. f) 2,3 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etilico del ácido p-toluensulfónico se hierven a reflujo durante 4 horas con 10 cc de pirrolidina. Luego la solución reaccional se concentra totalmente en vacío, se adiciona 20 cc de benceno y se concentra totalmente una vez más. El residuo se fija en agua y éter. La fase etérica se lava varias veces con agua y luego se extrae tres veces con 5 cc de ácido clorhídrico 1-n, cada vez. Los extractos ácidos se llevan a un pH de 9 con amoníaco concentrado y la base oleosa que precipita se extrae mediante sacudimiento con éter. El extracto etérico lavado con agua se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. La 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina bruta, que permanece se disuelve en éter y se trata con un exceso escaso en ácido clorhídrico etérico. El clorhidrato que precipita cristaliza
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

371230



al machacar. Tras recristalizar en acetona-éter se obtiene 1,6 gramos de cristales incoloros de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 167-169°. Rendimiento 80% del valor teórico.

5. EJEMPLO 2

2,3 gramos de éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase ejemplo 1 a(-c)] se hierven a reflujo y bajo agitación durante 24 horas con 0,6 cc de piperidina y 2,8 gramos de carbonato potásico en 20 cc de butanona. Luego se filtra de las sales inorgánicas y lo filtrado se concentra en vacío. La 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina bruta, que permanece, se disuelve en éter y se trata con un exceso escaso en ácido clorhídrico etérico. El clorhidrato precipitado se separa y recristaliza en acetona. Se obtiene 1,5 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 192-193°. Rendimiento 73% del valor teórico.

20. El oxalato de hidrógeno funde a 214-215° descomposición (en metanol-éter).

25. En forma análoga se hace reaccionar 0,60 gramos de bromuro 5-metil-2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuraniletílico bruto con 0,15 cc de piperidina y 1 0 gramos de carbonato potásico en 5 cc de butanona. Se obtienen tras cristalización en acetona, 0,44 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina, punto de fusión 192-193°. Rendimiento 66% del valor teórico.

30. Análogamente se obtiene con 0 15 cc de pirrolidina el clorhidrato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 167-169°. Rendimiento

371230



70% del valor teórico.

El bromuro 5-metil-2-(p-otoxibencil)-3-benzofuraniletílico necesario como materia de partida se prepara como sigue:

- 0,56 gramos de 5-metil-2-(p-otoxibencil)-3-benzofuran-
5. -etanol (del Ejemplo 1 d) se disuelve en 1,0 cc de piridina absoluta, la solución se enfría a -15° y se adiciona 0,15 cc de bromuro tionílico. Se observa formación de un precipitado y aumento de temperatura a -2° . Tras conservar durante 48 horas a 0° se adiciona agua, el aceite precipitado se fija en
10. éter y se lava con ácido clorhídrico 1-n y agua. La fase otórica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Permanece 0,6 gramos de bromuro 5-metil-2-(p-otoxibencil)-3-benzofuranilatílico bruto como aceite amarillento.

EJEMPLO 3

15. 2,3 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 1 a) - c)] se hierven a reflujo durante 48 horas con 10 cc de dietilamina. Luego se evapora totalmente en vacío la solución reaccional, se adiciona 20 cc de benceno y se concentra
20. totalmente una vez más. El residuo se fija en agua y éter. La fase otórica se lava varias veces con agua y luego se extrae tres veces con 5 cc de ácido clorhídrico 1-n cada vez. Los extractos ácidos se llevan a un pH de 9 con amoniaco concentrado y la base oleosa con ello precipitada se extrae mediante sacudimiento con éter. El extracto otórico, lavado
25. con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. La N,N-dietil-2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuran-
30. etilamina bruta, que permanece, se disuelve en éter y se trata con un escaso exceso en ácido clorhídrico otórico. El clorhidrato precipitado recristaliza en acetona-éter, con lo cual se

371230



obtiene 1,5 gramos de clorhidrato de N,N-di-*o*til-2-(*p*-*o*toxibencil)-5-*o*til-3-benzofuranoac-*o*tilamina como cristales incoloros de punto de fusión 139-140°. Rendimiento 72% del valor teórico.

5. EJEMPLO 4

- 2,3 gramos de éster 2-[2-(*p*-*o*toxibencil)-5-*o*til-3-benzofuranil]-*o*tílico del ácido *p*-toluensulfónico [véase Ejemplo 1 a) - c)] se hierven a reflujo durante 4 horas con 10 cc de morfolina. Luego, la solución reaccional se concentra totalmente en vacío, se adiciona 20 cc de benceno y se concentra totalmente una vez más. El residuo se fija en agua y éter. La fase *o*térica se lava varias veces con agua y luego se extrae 3 veces con 5 cc de ácido clorhídrico 1-n cada vez. Los extractos ácidos se llevan a un pH de 9 con amoniac concentrado y la base oleosa con ello precipitada se extrae mediante sacudimiento con éter. El extracto *o*térico, lavado con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo vacío. La 4-[2-[2-(*p*-*o*toxibencil)-5-*o*til-benzofuranil]-morfolina bruta, que permanece se disuelve en éter y se trata con un escaso exceso en ácido clorhídrico *o*térico. El clorhidrato precipitado cristaliza al machacar. Tras recrystalizar en acetona-éter, se obtiene 1,9 gramos de cristales incoloros del clorhidrato de 4-[2-[2-(*p*-*o*toxibencil)-5-*o*til-3-benzofuranil]-*o*til]-morfolina de punto de fusión 172-174°. Rendimiento 93% del valor teórico.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 5

- 2,3 gramos de éster 2-[2-(*p*-*o*toxibencil)-5-*o*til-3-benzofuranil]-*o*tílico del ácido *p*-toluensulfónico [véase Ejemplo 1 a) - c)] se disuelven en 30 cc de solución saturada de dimetilamina en dimetilformamida y se deja reposar durante 24
- 30.

371230



- horas a temperatura ambiente. Luego la solución reaccional se concentra en vacío y el residuo se fija con agua y éter. La fase etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo vacío. La N,N-dimetil-2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranocetilamina bruta, que permanece, se disuelve en éter y se trata con un escaso exceso en ácido clorhídrico etérico. El clorhidrato precipitado se separa y recrystaliza en acetona-éter, con lo cual se obtiene 1,7 gramos de clorhidrato de N,N,5-trimetil-2-(p-otoxibencil)-3-benzofuranocetilamina de punto de fusión 156-158°. Rendimiento 91% del valor teórico.
- 5.
- 10.

- En forma análoga se hace reaccionar 2,3 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-otílico del ácido p-toluensulfónico con 10 cc de di-n-propilamina para formar 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-otil]-di-n-propilamina. Su clorhidrato funde tras recrystalización en acetona, éter, a 107-108°. Rendimiento 1,46 gramos, 64% del valor teórico.
- 15.

- Asimismo se obtiene a partir de 2,3 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-otílico del ácido p-toluensulfónico y 10 cc de di-n-butilamina, la 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-otil]-di-n-butilamina. Su clorhidrato funde tras recrystalización en acetona-éter a 106-107°. Rendimiento 1,0 gramos, 45% del valor teórico.
- 20.

25. EJEMPLO 6

- a) A 3,64 gramos de sodio finamente dividido en 100 cc de tolueno, se adiciona en porciones bajo agitación y a 80°, 40,0 gramos de éster metílico del ácido [5-metoxi-2-(metoxicarbonil)-fenoxil]-acético [punto de fusión 77-79° en éter-éter de petróleo, véase K. v. Auwers. Ann. 393. 352 (1912)] o 44,5 gra-
- 30.

371230



- nos de éster etílico del ácido 5-metoxi-2-(etoxicarbonil)-fe-
noxi]-acético (punto de ebullición 157-161^o/0,7 Torr). Se for-
ma bajo disolución del sodio una pasta espesa. Tan pronto co-
mo todo el sodio está disuelto (después de unas 3 horas), se
5. adiciona lentamente al compuesto del sodio originado del éster
metílico (o bien éster etílico) del ácido 5-metoxi-3(2H)-oxo-
-3-benzofuranocarboxílico bajo agitación. 34,0 gramos de bromu-
ro p-etoxibencílico y la mezcla reaccional se hierve a conti-
nuación a reflujo y bajo agitación durante 20 horas. Luego se
10. enfría la mezcla y se trata con agua. La fase orgánica se se-
para se lava hasta neutralidad se seca sobre sulfato sódico
y se concentra. Del residuo destila a 10 Torr, unos 24,0 gra-
mos de substancia de punto de ebullición 116-120^o/10 Torr. El
residuo de destilación del éster metílico del ácido 2-(p-eto-
15. xibencil)-5-metoxi-3(2H)-oxo-2-benzofuranocarboxílico bruto
(o bien éster etílico) se hierve a reflujo durante 1 hora ba-
jo desdoblamiento del grupo carbalcoxi con 50 cc de lejía po-
tásica metanólica al 10%. Luego se evapora el metanol bajo
vacío y el residuo se fija con agua y éter, la fase de éter
20. se lava hasta neutralidad se seca sobre sulfato sódico y se
filtra por 100 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa
de actividad III. El eluato obtenido tras el lavado con éter
se reúne con lo filtrado y se concentra en vacío. El residuo
da en la cristalización en éter-éter de petróleo 5,0 gramos
25. de 2-(p-etoxibencil)-5-metoxi-3(2H)-benzofuranona como crista-
les amarillentos de punto de fusión 92-94^o.

- b) Análogamente al Ejemplo 1 c) se hace reaccionar 18
gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metoxi-3(2H)-benzofuranona
que puede prepararse asimismo análogamente al Ejemplo 1 a) y
30. b) partiendo de 5-metoxi-3(2H)-benzofuranona sobre 2-(p-etoxi-

371230



benciliden)-5-metoxi-3(2H)-benzofuranona (punto de fusión 148-150° en etanol) - con 43 gramos de éster metílico del ácido bromoacético para formar el éster metílico (oleoso) del ácido 2-(p-oxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranacético.

5. c) Análogamente al Ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 3,74 gramos de éster metílico del ácido 2-(p-oxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranacético, el 2-(p-oxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranocetanol como aceite.

10. d) El alcohol obtenido según c) se transforma análogamente al Ejemplo 1 e) en el éster 2-[2-(p-oxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranil]-otílico del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 113-114° (en éter-éter de petróleo).

15. e) Análogamente al Ejemplo 1 f) se hace reaccionar 2,4 gramos del éster del ácido p-toluensulfónico obtenido según d) con 10 gramos de pirrolidina para formar 1-[2-[2-(p-oxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranil]-otil]-pirrolidina y éste se transforma en su clorhidrato de punto de fusión 152-153° (en acetona-éter).

20. Análogamente al Ejemplo 3 se prepara con 10 gramos de dietilamina la N,N-dietil-2-(p-oxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranocetilamina y su clorhidrato. punto de fusión 123-124°. Rendimiento 50% del valor teórico.

EJEMPLO 7

25. a) Análogamente al Ejemplo 1 a) se condensa 45 gramos de 5-cloro-3(2H)-benzofuranona [véase K.Fries, A.Hasselbach y L. Schröter Ann, Chem, 405, 346 (1914)] con 40,5 gramos de p-oxibenzaldehído para formar 2-(p-oxibenciliden)-5-cloro-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 174-175°.

30. b) 40 gramos del producto de condensación anterior se hidrogenan análogamente al Ejemplo 1 b) para formar 2-(p-oxi-



xibencil)-5-cloro-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 77-78° (en éter).

5. c) Análogamente al Ejemplo 1 c) se hace reaccionar 19 gramos de 2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3(2H)-benzofuranona con 43 gramos de éster metílico del ácido bromoacético para formar éster metílico del ácido 2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3-benzofuranacético (oleoso).

10. d) Análogamente al Ejemplo 1 b) se reducen 3,8 gramos del producto de reacción de c) para formar 2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3-benzofuranoctanol bruto.

e) El alcohol bruto obtenido en d) se transforma análogamente al Ejemplo 1 c) en el éster 2-[2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 101-103° (en éter-éter de petróleo).

15. f) La reacción de 2,4 gramos del éster del ácido p-toluensulfónico obtenido según e) con 10 gramos de pirrolidina análogamente al Ejemplo 1 f) produce la 1-[2-[2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina, cuyo clorhidrato tras recristalización en acetona-agua, funde a 196-197°. Rendimiento 1,7 gramos, 80% del valor teórico.

20.

EJEMPLO 8

Análogamente al Ejemplo 2 se hace reaccionar 2,4 gramos de éster 2-[2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 7 a) - c)] con 0,6 cc de piperidina para formar 1-[2-[2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-piperidina. Su clorhidrato funde tras recristalización en dioxano-agua, a 212-213°. Rendimiento 1,6 gramos, 74% del valor teórico.

25.

Análogamente al Ejemplo 5 se obtiene a partir de 2,4 gramos de éster 2-[2-(p-otóxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-

30.

371230



-otílico del ácido p-toluensulfónico tras reacción con dimetilamina, 1,7 gramos de clorhidrato de N,N-dimetil-2-(p-otoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranoctilamina de punto de fusión 160-161° (en acetona). Rendimiento 85% del valor teórico.

5. EJEMPLO 9

Análogamente al Ejemplo 1 f) se hace reaccionar 2,4 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-otílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 7 a) - e)] con 10 cc de morfolina para formar 4-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-morfolina y su clorhidrato de punto de fusión 205-206° (en agua). Rendimiento 1,9 gramos, 87% del valor teórico.

EJEMPLO 10

15. Análogamente al Ejemplo 3 se prepara mediante reacción de 2,4 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-otílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 7 a) - e)] con 10 cc de dietilamina, la 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina. Su clorhidrato funde tras recristalización en acetona-éster, a 129-130°. Rendimiento 20. 1,8 gramos, 85% del valor teórico.

25. En forma análoga se prepara a partir de 2,4 gramos de éster 2-[2-(p-otoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-otílico del ácido p-toluensulfónico con 10 cc de di-n-propilamina, el clorhidrato de 1-[2-[2-(p-otoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-di-n-propilamina de punto de fusión 123-124°.

EJEMPLO 11

30. a) La condensación de 36,2 gramos de 3(2H)-benzofuranona con 40,5 gramos de p-otoxibenzaldehído análogamente al Ejemplo 1 a) da la 2-(p-otoxibencilidón)-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 135-136° (en etanol).

371230



b) Análogamente al Ejemplo 1 b) se obtiene mediante hidrogenación de 36 gramos del producto de condensación anterior, la 2-(p-ctoxibencil)-3(2H)-benzofuranona, oleosa.

5. c) A partir de 16,2 gramos de 2-(p-ctoxibencil)-3(2H)-benzofuranona y 43 gramos de éster metílico del ácido bromoacético se obtiene análogamente al Ejemplo 1 c) el éster metílico del ácido 2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranacético como aceite.

10. d) La reducción de 3,5 gramos del éster metílico obtenido según c) análogamente al Ejemplo 1 d) produce el 2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranool bruto.

15. e) El alcohol bruto obtenido según d) se transforma análogamente al Ejemplo 1 e) en el éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 73-74° (en éter-éter de petróleo).

20. f) Mediante reacción de 2,2 gramos del éster del ácido p-toluensulfónico obtenido según e) con 10 cc de solución saturada de dimetilamina en dietilformanida se obtiene análogamente al Ejemplo 5, la N,N-dietil-2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranoetilamina y de ella su clorhidrato de punto de fusión 171-173° (en acetona-éter). Rendimiento 1,6 gramos 89% del valor teórico.

EJEMPLO 12

25. Análogamente al Ejemplo 3 se hace reaccionar 2,2 gramos de éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 1 a) - e)] con 10 cc de dietilamina para formar N N-dietil-2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranoetilamina. De la base bruta se obtiene 1,5 gramos 77% del valor teórico, clorhidrato de punto de fusión 158-161°

30. (en acetona-éter).

371230



EJEMPLO 13

5. Análogamente al Ejemplo 1 f) se hace reaccionar 2,2 gramos de éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 11 a) - c)] con 10 cc de pirrolidina para formar 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina, cuyo clorhidrato tras recristalización en acetona-éter funde a 193-196°. Rendimiento 1,6 gramos, 83% del valor teórico.

EJEMPLO 14

10. 2,2 gramos de éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 11 a) - c)] se hacen reaccionar con 10 cc de piperidina análogamente al Ejemplo 1 f) para formar 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-piperidina. El clorhidrato de esta base funde a 194-196° (en acetona-éter). Rendimiento 1,7 gramos, 85% del valor teórico.

EJEMPLO 15

20. A partir de 2,2 gramos de éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 11 a) - c)] y 10 cc de morfina se obtiene análogamente al Ejemplo 4, la 4-[2-[2-(p-ctoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-morfina y de ella el clorhidrato de punto de fusión 189-192° (en acetona-éter). Rendimiento 1,8 gramos, 90% del valor teórico.

EJEMPLO 16

25. a) 18,0 gramos de 5-metil-3(2H)-benzofuranona y 20,0 gramos de p-isopropoxibenzaldehído se hacen reaccionar en 20 cc de etanol y 1 cc de ácido clorhídrico concentrado análogamente al Ejemplo 1 a). Tras cristalización en etanol se obtienen 30. 21,0 gramos de 2-(p-isopropoxibencilideno)-5-metil-3(2H)-benzo-

371230



furanona de punto de fusión 132-133°. Rendimiento 58% del valor teórico.

5. b) 20,0 gramos del compuesto benzilidónico se hidrogenan análogamente al Ejemplo 1 b) en 400 cc de dioxano en presencia de 4 gramos del catalizador ya citado. La cristalización del producto bruto en éter-éter de petróleo de 120 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 80-82°. Rendimiento 60% del valor teórico.

10. c) 10,0 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3(2H)-benzofuranona, 26,2 gramos de éster etílico del ácido bromoacético y 11,4 gramos de lana de zinc se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 c). Tras purificación en 70 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III se obtienen 10,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranoacético como producto oleoso. Rendimiento 80% del valor teórico.

20. d) 12,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranoacético se reducen análogamente al Ejemplo 1 d) con 5,6 gramos de hidruro de litio y aluminio. Se obtienen 10,0 gramos del producto bruto y de ello tras purificación en 200 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III. 7,0 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranotanol como aceite incoloro. Rendimiento 66% del valor teórico.

25. e) 3,5 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranotanol se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 e) con 6,7 gramos de sulfocloruro p-toluénico. Se obtiene tras cristalización en éter-éter de petróleo, 4,2 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etilico del ácido p-toluensulfónico como cristales incoloros de punto
- 30.

371230



de fusión 110-111°.

f) 4,2 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico y 20 cc de pirrolidina se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 f).

5. Tras cristalización en acetona-éter se obtienen 2,9 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 191-192°. Rendimiento 80% del valor teórico.

10. En forma análoga se hace reaccionar 2,0 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico con 0,6 cc de piperidina. La base bruta obtenida produce al machacar con ácido sulfúrico 2-n, 1,88 gramos de sulfato de hidrógeno cristalizado. Tras recristalización en acetona, se obtiene sulfato de hidrógeno de
15. 1-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 171-172°. Rendimiento 82% del valor teórico y 2,0 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico se hacen reaccionar con 10 cc de morfolina para formar 4-[2-
20. -[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-morfolina. Su clorhidrato funde tras recristalización en acetona, a 199-200°. Rendimiento 1,44 gramos, 80% del valor teórico.

25. En forma análoga se obtiene a partir de 2,0 gramos de éster del ácido p-toluensulfónico y 10 cc de di-n-propilamina, la 1-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-di-n-propilamina. Su clorhidrato funde tras recristalización en acetona-éter, a 163-164°. Rendimiento 1,48 gramos, 78% del valor teórico.

EJEMPLO 17

30. a) 14,8 gramos de 5-metil-3(2H)-benzofuranona y 13 6 gra-

371230

371230



5. mos de anisaldehido se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 a) en 5 cc de etanol y 1 cc de ácido clorhídrico concentrado. Tras cristalización en etanol se obtienen 12,5 gramos de 2-(p-metoxibenciliden)-5-metil-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 152°. Rendimiento 47% del valor teórico.

10. b) 12,5 gramos del compuesto bencilidónico se hidrogenan análogamente al Ejemplo 1 b) en 250 cc de dioxano en presencia de 2,5 gramos del catalizador ya citado. La cristalización del producto bruto en éter-éter de petróleo da 9,5 gramos de 2-(p-metoxibencil)-5-metil-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 56-59°. Rendimiento 76% del valor teórico.

15. c) 9,0 gramos de 2-(p-metoxibencil)-5-metil-3(2H)-benzofuranona, 26,2 gramos de éster etílico del ácido bromoacético y 11,4 gramos de lana de zinc se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 c). Tras purificación en 70 gramos de óxido de aluminio neutro Wooln etapa de actividad III se obtiene 10,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-metoxibencil)-5-metil-3-benzofuranacético como producto oleoso. Rendimiento 85% del valor teórico. IR en substancia: 1740 cm^{-1} CO.

20. d) 10,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-metoxibencil)-5-metil-3-benzofuranacético se reducen análogamente al Ejemplo 1 d) con 5,1 gramos de hidruro de litio y aluminio. Se obtienen 9,0 gramos del producto bruto y de ello tras purificación en 160 gramos de óxido de aluminio neutro Wooln etapa de actividad III, 7,0 gramos de 2-(p-metoxibencil)-5-metil-3-benzofuranocetanol como aceite incoloro. Rendimiento 83% del valor teórico.

30. e) 7,0 gramos de 2-(p-metoxibencil)-5-metil-3-benzofuranocetanol se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 e) con 15,3 gramos de sulfocloruro p-toluénico. Se obtiene 6,0 gra-

37 1230



mos de éster 2-[2-(p-metoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-
-etílico del ácido p-toluensulfónico oleoso bruto. Rendimien-
to 55% del valor teórico.

5. f) 6,0 gramos de éster 2-[2-(p-metoxibencil)-5-metil-
-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico y 30 cc
de pirrolidina se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1
f). Tras cristalización en acetona se obtienen 3,0 gramos de
clorhidrato de 1-[2-[2-(p-metoxibencil)-metil-3-benzofuranil]-
-etil]-pirrolidina de punto de fusión 183-184°. Rendimiento
10. 60% del valor teórico.

EJEMPLO 18

15. a) 5,0 gramos de 5-metoxi-3(2H)-benzofuranona [véase K.von
Auwers, P. Pohl. Ann. 405 281 (1914)] se hacen reaccionar con
6,0 gramos de p-isopropoxibenzaldehído en 5 cc de etanol y
0,5 cc de ácido clorhídrico concentrado. El producto bruto
precitado recristaliza en etanol. Se obtiene 6,6 gramos (69%
del valor teórico) de 2-(p-isopropoxibencilidón)-5-metoxi-
-3(2H)-benzofuranona como agujas amarillas de punto de fusión
103-104°.
20. b) 6,5 gramos de 2-(p-isopropoxibencilidón)-5-metoxi-
-3(2H)-benzofuranona se hidrogenan en 130 cc de dioxano sobre
0,5 gramos de catalizador (5% de paladio sobre carbonato de
bario). Se obtiene 6,4 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-
-metoxi-3(2H)-benzofuranona bruta como aceite. Rendimiento
25. 98% del valor teórico. IR en $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1710 \text{ cm}^{-1} \text{ CO}$.
30. c) 4,5 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3(2H)-
-benzofuranona se hacen reaccionar con 11,2 gramos de éster
etílico del ácido bromoacético y 5,0 gramos de lana de zinc
en 100 cc de benceno. Se obtiene 4,8 gramos de éster etílico
del ácido 2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranoacéti-

371230



co oleoso. Rendimiento 87% del valor teórico. Ir en sustancia: $1740 \text{ cm}^{-1} \text{ CO}$.

5. d) 4,8 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranacético se reducen análogamente al Ejemplo 1 d) con 2,2 gramos de hidruro de litio y aluminio. Se obtienen 4,5 gramos del producto bruto y de ello tras purificación en 50 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III, 4,0 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranotanol como aceite incoloro. Rendimiento 94% del valor teórico. IR en CH_2Cl_2 : $3610 \text{ cm}^{-1} \text{ OH}$.
10. e) 4,0 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranotanol se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 e) con 7,3 gramos de sulfocloruro p-toluenico. Se obtienen 3,9 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico oleoso bruto. Rendimiento 67% del valor teórico. IR en $\text{CH Cl} = 1360, 1180 \text{ cm}^{-1} \text{ SO}$.
15. f) 1,9 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico se hacen reaccionar con 10 cc de morfolina análogamente al Ejemplo 4. Tras cristalización en acetona-éster se obtiene 1,0 gramos de clorhidrato de 4-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranil]-etil]-morfolina de punto de fusión $125-127^\circ$. Rendimiento 55% del valor teórico.

EJEMPLO 19

25. a) 63 gramos de 2-cloro-2'-hidroxi-4' 5'-dinetilacetofenona [véase S.S. Tiwari, Brajendra Nath Tripathi, J, Indian Chem. Soc. 33, 214 (1956)] se disuelven en 750 cc de etanol hirviente y se trata con 125 gramos de acetato sódico. Tras 40 minutos de ebullición a reflujo se filtra de las sales inorgánicas, lo filtrado se concentra y el residuo cristaliza
- 30.

37.230



en etanol acuoso. Se obtienen 45 gramos de 5,6-dimetil-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 109-110°. Rendimiento 88% del valor teórico.

5. b) 45 gramos de 5,6-dimetil-3(2H)-benzofuranona y 30 gramos de p-toxibenzaldehído se hacen reaccionar en 55 cc de etanol y 3 cc de ácido clorhídrico concentrado análogamente al Ejemplo 1 a). Tras cristalización en etanol se obtiene 50 gramos de 2-(p-toxibencilidón)-5,6-dimetil-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 138-139°. Rendimiento 61% del valor teórico.
10. c) 44,5 gramos de 2-(p-toxibencilidón)-5,6-dimetil-3(2H)-benzofuranona se hidrogenan análogamente al Ejemplo 1 b) en 900 cc de dioxano en presencia de 7 gramos del catalizador ya citado. La cristalización del producto bruto en éter-éter de petróleo da 30,0 gramos de 2-(p-toxibencil)-5,6-dimetil-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 83-84°. Rendimiento 67% del valor teórico.
15. d) 11,0 gramos de 2-(p-toxibencil)-5,6-dimetil-3(2H)-benzofuranona 28,8 gramos de éster etílico del ácido bromoacético y 13,7 gramos de lana de zinc se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 c). Tras purificación en 100 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa actividad III se obtiene 10,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-toxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranacético oleoso. Rendimiento 74% del valor teórico. Mediante recristalización en éter-éter de petróleo, se obtienen cristales de punto de fusión 78-79°.
20. e) 10,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-toxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranacético se reducen análogamente al Ejemplo 1 d) con 3,4 gramos de hidruro de litio y aluminio.
25. Se obtienen 6,5 gramos del producto bruto y de ello tras puri-
- 30.

371230



- ficación en 50 gramos de óxido de aluminio neutro Wooln etapa de actividad III y a continuación cristalización en éter-éter de petróleo. 5,3 gramos 2-(p-ctoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranotanol de punto de fusión 83-85°. Rendimiento 60% del valor teórico.
5. f) 1,8 gramos de 2-(p-ctoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranotanol se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 c) con 3,5 gramos de cloruro p-toluensulfónico. Tras cristalización del producto bruto en éter se obtiene 2,1 gramos de éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etilico del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 142-143°. Rendimiento 79% del valor teórico.
10. g) 2,1 gramos de éster 2-[2-(p-ctoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etilico del ácido toluensulfónico y 11 cc de pirrolidina se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 f). Tras cristalización en acetona-éter se obtiene 1,8 gramos de bisulfato de 1-[2-[2-(p-ctoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 103-104°. Rendimiento 86% del valor teórico.
15. EJEMPLO 20
20. a) A 1,12 gramos de dispersión de hidruro de sodio al 50% en 50 cc de benceno se adiciona en porciones bajo agitación a 80°, 7,0 gramos de éster del ácido [5-nitro-2-(ctoxicarbonil)-fenoxil]-acético [véase W.A. Jacobs, M. Heidelberger, J. Amer. Chem. Soc. 39, 2188 (1917)] punto de fusión 75-76°. Se forma bajo disolución del hidruro sódico, una pasta espesa. Tras finalizar esta reacción se adiciona lentamente 25,6 cc de una solución al 37% de bromuro p-ctoxibencílico en benceno y se procede en forma análoga al Ejemplo 6. El éster etílico del ácido 2-(p-ctoxibencil)-5-nitro-3(2H)-oxo-2-benzofuranocarbo-
- 25.
- 30.

371230



xílico bruto así obtenido da tras cristalización en metanol 1,4 gramos de cristales de punto de fusión 123-124°. Rendimiento 16% del valor teórico.

5. b) 1,0 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-otoxibencil)-5-nitro-3(2H)-oxo-2-benzofurancarboxílico se calienta hasta ebullición con 27 cc de lejía de sosa 0,1-n durante 1½ horas bajo agitación en el refrigerador por reflujo. Luego se enfría, se regula ácido congo con ácido clorhídrico diluido y se extrae con éter. El extracto de éter se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La cristalización del residuo en metanol produce 0,25 gramos de 2-(p-otoxibencil)-5-nitro-3(2H)-benzofuranona de punto de fusión 109-111°.
10. c) 0,4 gramos de 2-(p-otoxibencil)-5-nitro-3(2H)-benzofuranona, 2,4 gramos de éster etílico del ácido bromoacético y 1,0 gramos de lana de zinc se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 c). Tras purificación en 20 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III se obtiene 0,37 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-otoxibencil)-5-nitro-3-benzofuranacético como aceite amarillento. Rendimiento 76% del valor teórico. IR en $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1735 \text{ cm}^{-1} \text{ CO}; 1525, 1330 \text{ cm}^{-1} \text{ NO}_2$.
15. d) 0,37 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-otoxibencil)-5-nitro-3-benzofuranacético se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante 1½ horas con 5 cc de solución de diborano 0,7-molar en tetrahidrofurano. Luego se enfría el diborano en exceso se descompone mediante adición de metanol se trata con algunas gotas de ácido clorhídrico metanólico y se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante ½ hora. El disolvente y el éster etílico del ácido bórico formado como
- 20.
- 25.
- 30.

371230



5. subproducto se elimina mediante evaporación en vacío, el residuo se fija en agua y éter, el extracto de éter se lava hasta neutralidad y se seca sobre sulfato sódico. Tras el evaporado del éter se obtiene 0,33 gramos de 2-(p-oxibencil)-5-nitro-3-benzofuranooctanol como aceite amarillento. Rendimiento 97% del valor teórico. IR en $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3600 \text{ cm}^{-1}$ OH; 1525, 1330 cm^{-1} NO_2 .
10. c) 0,33 gramos de 2-(p-oxibencil)-5-nitro-3-benzofuranooctanol se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 c) con 0,7 gramos de sulfocloruro p-toluenico. Se obtiene 0,30 gramos de éster 2-[2-(p-oxibencil)-5-nitro-3-benzofuranil]-etilico del ácido p-toluensulfónico oleoso bruto. Rendimiento 63% del valor teórico. IR en $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1360, 1130 \text{ cm}^{-1}$ SO.
15. f) 0,30 gramos de éster 2-[2-(p-oxibencil)-5-nitro-3-benzofuranil]-etilico del ácido p-toluensulfónico y 1,0 cc de pirrolidina se hacen reaccionar análogamente al Ejemplo 1 f). Tras cristalización en acetona se obtiene 0,1 gramo de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-oxibencil)-5-nitro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 199-201°. Rendimiento 40% del valor teórico.

= . =

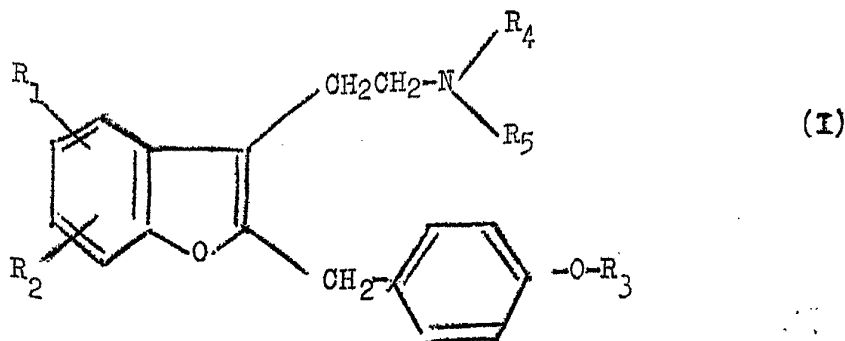
N O T A

25. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza Nº 13442/68 del 6.9.68.

30. 1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzofurano, de la fórmula general I,



5.



en la que

10. R_1 significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o un grupo alcoxi con, cada vez, 2 átomos de carbono a lo sumo o el grupo nitro,

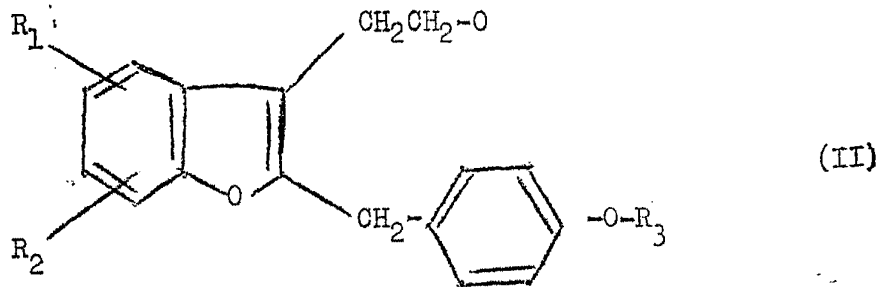
15. R_2 significa hidrógeno, un átomo de halógeno hasta el número atómico 35, un grupo alquílico o un grupo alcoxi con, cada vez, 2 átomos de carbono a lo sumo,

R_3 significa un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y

20. R_4 y R_5 significan, cada una un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo o significan ambas junto con el átomo de nitrógeno adyacente, $-NR_4R_5$, el grupo 1-pirrolidinílico piperidínico o morfolínico,

25. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos caracterizado porque un éster apto para reacción de un compuesto de la fórmula general II,

37 1230



en la que

R₁, R₂ y R₃ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general III

10.



en la que

15.

R₄ y R₅ tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

y en caso de ser el derivado de benzofurano obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

20.

2.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzofurano.

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

25.

Madrid, a 5 de septiembre de 1969

p. a.

JAIME ISERN
P. P.
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ

nt.