



Case 4-2895<sup>+</sup>B

**371232**

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE C-07 A-61

SUBCLASE D H

P A T E N T E

**371232**

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

5. 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.

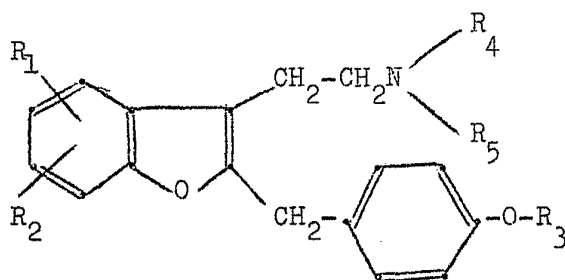
Se ha encontrado sorprendentemente que los nuevos derivados de benzofurano de la fórmula general I

**POOR  
QUALITY**



371232

5.



(I)

en la que

10.  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente entre si, significan 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
15.  $R_3$  significa un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y  $R_4$  y  $R_5$  significan, cada una, un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, o ambas junto con el átomo de nitrógeno adyacente como  $-NR_4R_5$ , el grupo 1-pirrolidinílico, piperidínico o morfolínico,
20. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial

371232



- 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
5. 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina,
10. 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina,
15. N,N-diethyl-2-(p-etoxibencil)-6-metil-3-benzofuranoetilamina, 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina,
- 4-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-morfolina,
20. 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina,
- N,N-diethyl-2-(p-etoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranoetilamina, N,N-di-n-propil-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranoetilamina,
25. 1-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina,



371232

- 1-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-  
pirrolidina,
- 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirro-  
lidina,
5. 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-6-etil-3-benzofuranil]-etil]-pirro-  
lidina,
- N,N-dietyl-2-(p-etoxibencil)-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.  
10. Therap. 80, 300 (1944), en el que se determina el retraso  
del punto reaccional de los ratones debido a la subs-  
tancia de ensayo tras la aplicación sobre una placa de 56°C.  
Además se puede mostrar la actividad analgésica por ejemplo  
15. mediante medición del retraso del tiempo reaccional efectivo  
mediante su administración intraperitoneal u oral en ratones  
en la irritación de la cola mediante irradiación de calor  
según la ordenación de ensayo de G. Friebel y Cl. Reichle,  
Arch.exp.Path. und Pharmakol. 226, 551 (1955). La actividad  
20. antitusígena de los compuestos de la fórmula general I y  
de sus sales de adición de ácido, por ejemplo los clorhidra-  
tos de la N,N-dimetil-2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranoetilami-  
na, de la 4-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-morfo-  
lina y la 4-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-  
25. etil]-morfolina, se muestra por ejemplo en la aplicación



371232

371232

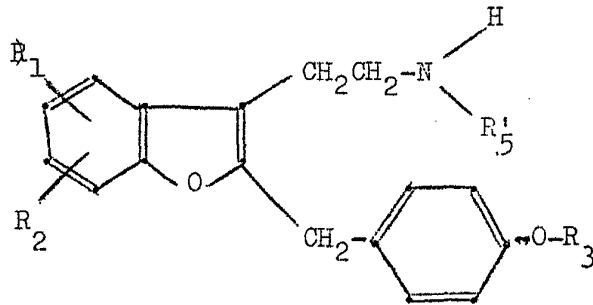
- intravenosa en gatos según el método de R. Domenjoz, Arch. exp. Path. und Pharmacol. 215, 19-24 (1952). La actividad musculotropo-espasmolítica de las citadas materias, por ejemplo de la 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina y su clorhidrato, dan por ejemplo en ensayos en la pata 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.
- 5.
10. En los derivados de benzofurano de la fórmula general I y las materias de partida correspondientes indicadas más abajo,  $R_1$  como radical alquílico o alcoxi inferior es por ejemplo el grupo metílico, etílico, metoxi o etoxi, y como átomos de halógeno es cloro, fluor o bromo.  $R_2$  es por ejemplo hidrógeno, uno de los grupos alquílicos o alcoxi inferiores citados como ejemplo para  $R_1$ , en especial el grupo metílico o bien metoxi, o uno de los átomos de halógeno precitados. Como ejemplos para los grupos alquílicos  $R_3$  se citan el grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico y butílico secundario,
- 15.
20.  $R_4$  y  $R_5$  son como grupos alquílicos por ejemplo grupos metílicos, etílicos, n-propílicos, n-butílicos o isobutílicos,  $R_4$  puede ser además por ejemplo también el grupo isopropílico o butílico secundario.



371232 371232

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

5.



(II)

10.

en la que

R<sub>5</sub>' significa hidrógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

con un oxoalcano inferior bajo condiciones reductoras, 'o

371232

371232



- con un éster apto para reacción de un alcohol inferior en presencia de un agente ligador de ácido y por lo menos en cada caso, en la proporción molar correspondiente de la cantidad de átomos de hidrógeno a reemplazar enlazados
5. en el átomo de nitrógeno, o, en el caso de que  $R'_5$  sea hidrógeno, asimismo con un éster apto para reacción de 1,4-butandiol, 1,5-pentandiol o dietilenglicol en presencia de un agente ligador de ácido, y en caso deseado el derivado benzofurano obtenido de la fórmula I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u. orgánico.
- 10.

- Para la reacción con un oxoalcano inferior, como por ejemplo formaldehído o acetaldehído, se deja actuar las condiciones reductoras por ejemplo sobre una solución de la materia de partida de la fórmula general II y oxoalcano en un disolvente orgánico apropiado, como por ejemplo etanol o dioxano, en presencia de un catalizador de hidrogenación, como por ejemplo níquel Raney, óxido de platino o paladio-carbón, hidrógeno a presión y temperaturas normales o módicamente elevadas. En el caso de un compuesto de la fórmula general I, en el que esté presente como  $R_4$  o tanto como  $R_4$  como también  $R_5$  un grupo metílico, se prepara mediante reacción con formaldehído en exceso, puede utilizarse como medio reaccional reductor,
- 15.
- 20.

= 8 =  
371232 3374232



ácido fórmico a temperaturas desde módicamente elevada hasta temperatura de ebullición.

- Como ésteres aptos para reacción de alcoholes inferiores o bien diésteres aptos para reacción de 1,4-butandiol, 1,5-pentandiol o dietilenglicoles se utiliza de preferencia haluros o bien dihaluros, en especial bromuros o bien dibromuros, además yoduros o cloruros o bien diyoduros o dicloruros. Las reacciones se realizan por ejemplo en disolventes orgánicos, como por ejemplo acetonitrilo o metanol, o también sin disolventes en presencia de un agente ligador de ácido, como por ejemplo carbonato sódico o potásico o un exceso en el compuesto a reaccionar de la fórmula general II en caliente, por ejemplo a temperatura de ebullición del disolvente utilizado.
5. -butandiol, 1,5-pentandiol o dietilenglicoles se utiliza de preferencia haluros o bien dihaluros, en especial bromuros o bien dibromuros, además yoduros o cloruros o bien diyoduros o dicloruros. Las reacciones se realizan por ejemplo en disolventes orgánicos, como por ejemplo acetonitrilo o metanol, o también sin disolventes en presencia de un agente ligador de ácido, como por ejemplo carbonato sódico o potásico o un exceso en el compuesto a reaccionar de la fórmula general II en caliente, por ejemplo a temperatura de ebullición del disolvente utilizado.
10. del disolvente utilizado.
- 15.

- Las materias de partida de la fórmula general II con un átomo de hidrógeno como radical  $R_5'$  se preparan por ejemplo partiendo de 3(2H)-benzofurano substituido que corresponden a la definición para  $R_1$  y  $R_2$ . De estos últimos se preparan primero mediante condensación con ésteres alquílicos de ácido bromoacético inferiores con zinc en benceno y a continuación deshidratación, los ésteres alquílicos inferiores correspondientes de ácido 3-benzofuranacético, cuya reducción con hidruro de litio y aluminio o diborano,
20. reducción con hidruro de litio y aluminio o diborano,
- 25.



371232

3711232

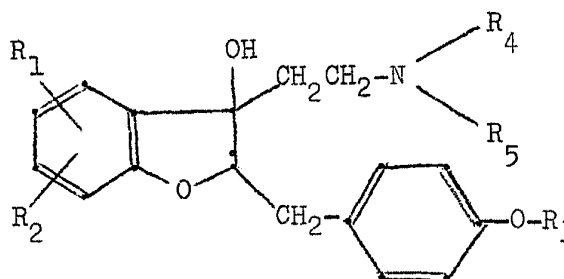
- por ejemplo en tetrahidrofurano, produce los 3-benzofuranetanolos correspondientes. Estos alcoholes se transforman en ésteres aptos para reacción, por ejemplo en éster de ácido p-toluensulfónico o en cloruros o bromuros y por último se transforman con amoniaco en la 3-benzofuranetilamino correspondiente. Estas aminas se hacen reaccionar con cloruros p-alcoxibenzoílicos en piridina para formar los derivados N-(p-alcoxibenzoílicos), de los cuales en la actuación de una agente de condensación, por ejemplo de pentóxido de fósforo u oxicloriguro de fósforo en tolueno hirviente bajo cierre de anillo entre el grupo anhidro y la posición 2 del benzofurano se origina 1-(p-alcoxifenil)-3,4-dihidro-benzofuro[2,3-c]piridinas, que corresponden eventualmente en el núcleo bencénico a la definición para  $R_1$  y  $R_2$ . Mediante escisión reductiva de estas triciclinas mediante hidrazina, por ejemplo en presencia de hidróxido sódico en dietilenglicol a temperaturas de hasta 200°, se obtiene seguidamente compuestos de la fórmula general II, es decir 2-(p-alcoxibencil)-3-benzofuranoetilaminas o bien derivados de las mismas substituidas en el núcleo bencénico correspondiendo a la definición para  $R_1$  y  $R_2$ . Otra posibilidad de preparación para las aminas primarias citadas como también para aquellas aminas de la fórmula general II, en las  $R_5'$  significa un grupo alquílico in-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



371232 337120322

ferior, consiste en la aminolisis de los compuestos de la fórmula general III,

5.



(III)

10.

en la que

R<sub>6</sub> significa un grupo alquílico inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

con amoníaco o alquilaminas inferiores o también en la acilación de las aminas primarias con cloruro de ácido alcánico o anhídridos de ácido alcánico para formar las amidas secundarias correspondientes y seguidamente reducción de las amidas originadas con hidruro de litio

20.

y aluminio o diborano.



371232

371232

- 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.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 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. 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, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido beta-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido

371232

= 12 =

371232



tertárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido embónico o ácido 1,5-naftalindisulfónico.

5. Los nuevos derivados de benzofurano de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente se administran peroral, rectal o parentéricamente. Para el tratamiento de estados de dolor se administra en mamíferos dosis diarias parentéricas de 0,1-5 mg/kg (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 animales de sangre caliente asciende en forma oral o parenteral a 0,25-2,5 mg/kg. Para la administración oral o rectal, son apropiadas formas unitarias de dosis, como grageas, cápsulas, tabletas o bien supositorios, que contienen de preferencia 10-100 mg, y ampollas que contienen de preferencia 5-25 mg de un derivado de benzofurano de la fórmula general I o de una de sus sales tolerables farmacéuticamente.
- 10.
- 15.
20. Las formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen como materia activa de preferencia entre 5% y 90% de una sal tolerable farmacéuticamente. Para su preparación se combina a la materia activa, por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria
- 25.

371232

~~337112332~~



- o polvo de pulpa cítrica, derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de gragea. Estos últimos se recubren por
5. 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
10. para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las 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
15. granulado en mezcla con deslizantes como talco o estearato magnésico, y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico o ácido ascórbico. En las cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos
20. apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde asimismo pueden adicionarse estabilizadores.

- 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
25. elaboradas con las materias auxiliares usuales.

Como formas unitarias de dosis, para la administra-

37 1232<sup>=14=</sup>

37712322



ción 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

5. rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.

Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, además también intravenosa contienen de preferencia, en solución acuosa, una sal acuósoluble 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.

10.

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

15.

a) Se mezclan 10 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina, 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 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.

25.

371232

371232



- b) 1.000 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-  
etoxibencil)-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  
5. de 8 gramos de gelatina y se granulado 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 silíceo altamente disperso, y la mez-  
cla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de  
10. peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que  
en caso deseado pueden proveerse con ranuras de partición  
para afinar la dosificación.

- c) Se mezclan 10 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-  
15. (p-etoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina,  
15 gramos de lactosa y 20 gramos de almidón, la mezcla se  
humedece con una solución de 5 gramos de gelatina y 7,5 gra-  
mos 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  
20. gramos de talco y 0,5 gramos de estearato magnésico. La mez-  
cla se prensa para formar 1.000 núcleos de gragea. Estos se  
recubren a continuación con un jarabe concentrado de 26,66  
gramos de sacarosa cristalizada, 17,5 gramos de talco, 1  
gramo de goma laca, 3,75 gramos de goma arábica, 1 gramo de  
ácido silíceo altamente disperso y 0,090 gramos de colorante y  
25. se secan. Las grageas obtenidas pesan 115 mg cada una y con-  
tienen 10 mg de materia activa cada una.



371232 ~~371232~~

- d) Se prepara un granulado a partir de 500 gramos de clorhidrato de N,N-dietil-2-(p-etoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranoetilamina, 175,90 gramos de lactosa y la solución alcohólica de 10 gramos de ácido esteárico, que
5. 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 grageas. Estos se recubren a continuación con un jarabe concentrado
10. de 502,28 gramos de sacarosa cristalizada, 6 gramos de goma laca, 10 gramos de goma arábica, 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 cada una 50 mg de materia activa cada una.
15. e) 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-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-piperidina con 248 gramos de lactosa, la
20. 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 maiz seco y 15 gramos de talco y se llenan en igual forma 1.000 cápsulas de gelatina dura del tamaño 1.
25. f) Se elabora una masa para supositorios a partir de 5 gramos de clorhidrato de 4-[2-[2-(p-i-propoxi

37 1232



bencil)-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.

- g) 1 gramo de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina y 0,10
5. 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
10. en caliente.

- h) Se disuelven 1 gramo de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina y 4,4 gramos de glicerina en agua destilada para formar
15. 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.

- i) Para la preparación de un jarabe con un contenido de materia activa de 0,5% (peso por volumen) se disuelven 0,50 gramos de clorhidrato de N,N-dimetil-2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranoetilamina y 0,1 gramo de materia
20. 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 glicerina, la solución obtenida se reúne con la solución
25. de materia activa precitada y se completa con etanol a 100 cc.



= 18 =

37 1232

37 1232

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.

5. EJEMPLO 1

- a) 23,5 gramos de 2(3H)-benzofuranona y 57 gramos de éster metílico del ácido bromoacético se disuelven conjuntamente en 250 cc de benceno absoluto y se adiciona a gotas paulatinamente una mezcla de 50 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 ha disuelto casi todo el zinc. Luego, la mezcla reaccional se agita todavía a reflujo durante otras 4 horas a temperatura hirviente. A continuación se enfría a temperatura ambiente y se descompone con 200 cc de ácido sulfúrico 2-n. La mezcla de las dos fases se agita todavía durante 1 hora a temperatura ambiente, luego se separa la capa bencénica, se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La destilación del residuo a 10 Torr da 4,0 gramos de éster metílico del ácido 3-benzofuranacético como aceite incoloro de punto de ebullición 138-145°/10 Torr (Rendimiento 12% del valor teórico).

15. Análogamente se obtiene el éster metílico del ácido 5-metil-3-benzofuranacético de punto de ebullición 150°/11 Torr.
25. b) 3,9 gramos de éster metílico del ácido 3-benzofuranacético, disueltos en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto, se adicionan a gotas bajo agitación a una suspensión



= 19 =

37 1232 37 1232

- de 1,5 gramos de hidruro de litio y aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano absoluto y se hierve durante 3 horas a reflujo. La mezcla se enfría luego con hielo y se descompone con ácido clorhídrico diluido. Tras adición de 10 cc de solución semi-
5. saturada de tartrato de potasio y sodio (sal de Seignette) y neutralización con solución amoniacal acuosa concentrada se evapora el tetrahidrofurano bajo vacío y la mezcla que permanece tras dilución con agua se extrae varias veces con éter. Los extractos de éter lavados hasta neutralidad
10. y secados sobre sulfato sódico se filtran por 20 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III y se eluye con éter. El filtrado y el eluato se reúnen y concentran con lo cual se obtiene 2,7 gramos de 3-benzofuranetanol bruto (rendimiento 89%).
15. c) El 3-benzofuranetanol bruto obtenido según b) se disuelve en 10 cc de piridina absoluta y la solución se enfría a  $-10^{\circ}$ . Se introduce en porciones 4,0 gramos de sulfocloruro p-toluénico de forma que la temperatura no rebase  $-5^{\circ}$ . Se deja reposar la mezcla aproximadamente durante
20. 15 horas a  $0^{\circ}$ , luego se vierte en agua helada y se machaca el aceite precipitado. Después de algún tiempo se efectúa la cristalización. La recristalización en etanol da 4,0 gramos de éster 2-(3-benzofuranil)-etílico de ácido p-toluensulfónico como cristales de punto de fusión  $58-59^{\circ}$  (Rendimiento 76%
25. del valor teórico).



371232

~~371232~~

- d) 3,3 gramos de éster 2-(3-benzofuranil)-etilico de ácido p-toluensulfónico se calientan a 100° durante 4 horas con 6,0 gramos de amoniaco fluido en recipiente cerrado. Tras la evaporación del amoniaco se fija la mezcla reaccional
5. con éter y 3 cc de solución de carbonato potásico al 10%. La fase de éter se divide y se seca sobre sulfato sódico y concentra. Se obtiene 1,4 gramos de 3-benzofuranoetilamina como aceite casi incoloro (rendimiento 93% del valor teórico).
- e) 1,0 gramos de cloruro p-etoxibenzoílico se tratan
10. a 0° con una solución de 1,0 gramos de 3-benzofuranoetilamina en 5 cc de piridina ansoluta. Después de reposar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla reaccional se vierte en agua y se extrae con éter. La fase de éter se lava con
15. ácido clorhídrico diluido y a continuación con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Con ello precipita 1,5 gramos de N-[2-(3-benzofuranil)-etil]-p-etoxibenzamida como cristales incoloros de punto de fusión 125-126° (rendimiento 70% del valor teórico).
- f) 0,5 gramos de N-[2-(3-benzofuranil)-etil]-p-etoxibenzamida se trata en 40 cc de tolueno con 1,0 gramos de pentóxido de fósforo y 2,0 gramos de oxiclорuro de fósforo. La mezcla se calienta hasta ebullición a reflujo durante 4 horas bajo fuerte agitación. Luego se enfría con hielo, se
20. descompone cautelosamente mediante adición de un poco de c
25. y la mezcla se lleva a un embudo de decantación en el que



= 21 =

371232 371232

- se enjuaga el recipiente reaccional con 40 cc de cloroformo. La fase orgánica produce tras el lavado hasta neutralidad con agua, secado con sulfato sódico y concentrado en vacío, 0,48 gramos de residuo. Mediante cristalización del mismo
5. en acetona se obtiene 0,45 gramos de clorhidrato de 1-(p-etoxifenil)-3,4-dihidro-benzofurano[2,3-c]piridina amarillento de punto de fusión 150-153°, rendimiento 85% del valor teórico.
10. g) 0,2 gramos de clorhidrato de 1-(p-etoxifenil)-3,4-dihidro-benzofurano[2,3-c]piridina se calientan a 200° durante 1 hora en 5 cc de dietilenglicol bajo nitrógeno con 0,6 cc de hidrato de hidrazina y 0,5 gramos de hidróxido sódico. La mezcla reaccional se deja enfriar, se vierte en
15. agua y se extrae varias veces con éter. Las soluciones de éter reunidas, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico dando tras el concentrado, 0,2 gramos de 2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranetilamina bruta como aceite amarillento.
20. h) La amina bruta obtenida según g) se hierve a reflujó durante 24 horas con una mezcla de 1 cc de ácido fórmico concentrado y 1 cc de solución de formaldehído al 37%. Luego la solución reaccional se enfría, se regula a un pH de 8-9 mediante adición de solución de carbonato sódico y se extrae con éter. La solución de éter lavada hasta neutra-
25. lidad con agua y secada sobre sulfato sódico, se concentra



371232

371232

- el residuo se cromatografía en una columna elaborada con 5,0 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III. El eluato obtenido con benceno se concentra, se disuelve en éter y un poco de acetona y se trata con un escaso exceso
5. en solución etérica de ácido clorhídrico. El clorhidrato de N,N-dimetil-2(p-etoxibencil)-3-benzofuranetilamina precipitado cristaliza al machacar. Punto de fusión 171-173° tras recristalizar en acetona-éter.
10. i) El ácido 5-metil-3-benzofuranacético se prepara según B.B. Dey y K. Radhabai, J.Ind.chem.Soc.11, 635 (1934).
15. 15,4 gramos de ácido 5-metil-3-benzofuranacético se introducen en una suspensión de 9,0 gramos de hidruro de litio y aluminio en 200 cc de éter dietílico absoluto y la totalidad se hierve a continuación bajo reflujo durante 4 horas y bajo agitación. Luego se enfría con hielo y se descompone mediante adición a gotas de 35 cc de agua y 7,5 cc de lejía de sosa al 30%. La solución de éter se filtra del precipitado granular y el mismo se lava con éter. Tras la
20. destilación del éter permanecen 14,0 gramos de 5-metil-3-benzofuranetanol como aceite incoloro (Rendimiento 97% del valor teórico).
25. Análogamente a c) se obtiene a partir de 14 gramos del alcohol precedente, tras reacción con 14 gramos de sulfocloruro p-toluenico en 60 cc de piridina, 24 gramos de éster 2-(5-metil-3-benzofuran)-etílico de ácido p-toluen



= 23 =

371232 337232

5. sulfónico como aceite amarillento (rendimiento 91% del valor teórico) y de éste tras reacción con 124 gramos de amoniaco líquido a 100° en recipiente a presión análogamente a d) 9,7 gramos de 5-metil-3-benzofuranoetilamina como aceite incoloro. Rendimiento 76% del valor teórico.

10. Análogamente a e) se obtiene a partir de 9,7 gramos de la amina precedente y 8,0 gramos de cloruro p-etoxibenzoílico, 15,2 gramos de N-[2-(5-metil-3-benzofuranil)-etil]-p-etoxibenzamida de punto de fusión 112-113° (rendimiento 85% del valor teórico).

15. Análogamente a f) se obtiene a partir de 16,0 gramos de la amida precedente tras tratamiento con 15,0 gramos de pentóxido de fósforo y 30 cc de oxiclорuro de fósforo en 300 cc de tolueno y cristalización en acetona, 16,5 gramos de clorhidrato de 1-(p-etoxifenil)-6-metil-3,4-dihidrobenzofuro[2,3-c]piridina de punto de fusión 170-171°. Rendimiento 98% del valor teórico).

20. EJEMPLO 2

25. 1,0 gramos de éster 2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etilico de ácido p-toluensulfónico se calientan en un recipiente a presión durante 6 horas a 110° con 4,0 gramos de amoniaco líquido. Tras el enfriado a temperatura ambiente se deja escapar el amoniaco y el residuo se fija con



371232

- agua y éter. El extracto de éter se lava con agua y se extrae con ácido clorhídrico diluido. Los extractos ácidos se llevan a un pH de 9 con solución amoniacal concentrada y la base precipitada se extrae con éter. El extracto de éter
5. produce tras lavado, secado sobre sulfato sódico y concentrado, 0,7 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranoetilamina oleosa. Mediante tratamiento con gas clorhídrico de un éter se obtiene el clorhidrato que, tras recrystalizar en acetona-éter funde a 216-219°. Rendimiento 0,6 gramos,
10. 75% del valor teórico.

- A partir de 0,33 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranoetilamina y 0,33 gramos de bromuro etílico se obtiene tras cristalización en acetona-éter, 0,25
15. gramos de clorhidrato de N,N-dietyl-2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranoetilamina de punto de fusión 129-130°. Rendimiento 59% del valor teórico.

- En forma analóga se obtiene a partir de 0,33
20. gramos de 2-(p-etoxi)-5-cloro-3-benzofuranetilamina y 0,34 gramos de 1,5-dibromopentano tras cristalización en dioxano-agua, 0,19 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil-piperidina de punto de fusión 212-213°. Rendimiento 44% del valor teórico.

- A partir de 0,33 gramos de 2-(p-etoxi)-5-cloro-3-benzofuranetilamina y 0,32 gramos de 1,4-dibromobutano tras
- 25.



= 25 =

371232 371232

cristalización en acetona-agua, 0,22 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 196-197°. Rendimiento 53% del valor teórico.

5.

EJEMPLO 3

10. A partir de 2,4 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico de ácido p-toluen-sulfónico se obtiene tras reacción con 10,0 gramos de amoníaco, 1,17 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina como aceite incoloro. (Rendimiento 72% del valor teórico). A partir de 0,31 gramos de este aceite y 0,34 gramos de 1,5-dibromopentano se obtiene tras transformación en bisulfato y cristalización en acetona, 0,25 gramos
15. de bisulfato de 1-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 171-172°. Rendimiento 50% del valor teórico.

20. En forma análoga se obtiene a partir de 0,31 gramos de 2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina y 0,32 gramos de 1,4-dibromobutano tras cristalización en acetona-éter, 0,22 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 191-192°. Rendimiento 53% del valor teórico.
25. co.



371232

En forma análoga se obtiene con 0,36 gramos de bromuro propílico, 0,20 gramos de clorhidrato de N,N-dipropil-2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina de punto de fusión 163-164°.

5. A partir de 2,4 gramos de éster 2-[2-(p-etoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranil]-etílico de ácido p-toluen sulfónico tras reacción con 10,0 gramos de amoníaco, 1,2 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metoxi-3-benzofuranetilamina como aceite; rendimiento 74% del valor teórico. (IR en Nujol =  $3380 \text{ cm}^{-1} \text{ NH}_2$ ).

15. 1,2 gramos de este aceite se hace reaccionar con 1,30 gramos de bromuro etílico y tras cristalización en acetona-éter se obtiene 0,95 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-metoxi-3-[2-(dietilamina)-etil]-3-benzofurano de punto de fusión 123-124°. Rendimiento 62% del valor teórico.

EJEMPLO 4

20. a) 1,0 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina se disuelven en 20 cc de éter y se trata con 2 cc de piridina y 2 cc de anhídrido acético. Tras 20 horas de permanencia a temperatura ambiente se adiciona 5 cc de cloroformo y la solución reaccional se extrae varias
25. veces con ácido clorhídrico diluido. Luego se lava con



= 27 =

371232

3771232

agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Del aceite que permanece se obtiene al cristalizar en éter, 1,05 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilacetamida de punto de fusión 114-115°. Rendimiento

5. 90% del valor teórico.

b) 1,0 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetil-acetamida se adiciona cuidadosamente en porciones a una solución de 1,0 gramos de hidruro de litio y aluminio en 60 cc de éter. Tras 20 horas de agitación y ebullición a reflujo, la mezcla reaccional se enfría a 0° y se descompone mediante adición sucesiva de 1,1 cc de agua, 0,8 cc de lejía de sosa concentrada y 3,4 cc de agua. La solución de éter se decanta del precipitado y el mismo se lava con éter. Tras el concentrado de la solución

10. etérica se obtiene la N-etil-2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina bruta como aceite incoloro. Este produce con ácido clorhídrico etérico el clorhidrato, que tras recristalización en acetona-éter funde a 153-154°. Rendimiento 0,7 gramos, 73% del valor teórico.

15. 20.

c) 0,33 gramos de N-etil-2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina se disuelven en 30 cc de etanol absoluto y se hidrogena bajo adición de 2,5 cc de aldehído acético en presencia de 0,5 gramos de níquel Raney. Tras finalizar la fijación de hidrógeno se filtra del catalizador, lo filtrado se concentra y el residuo se fija en éter.

25.



371232

371232

La solución etérica se extrae con ácido clorhídrico diluido, los extractos ácidos se regulan básicamente con amoníaco y la base oleosa precipitada se extrae con éter. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico

5. y se concentra. La base bruta que permanece se fija en acetona y se trata con ácido clorhídrico etérico hasta reacción ácida. Se adiciona 0,1 gramo de carbón animal a la solución, se hierve, se filtra por tierra de diatomeas y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo produce tras cristalización
10. en acetona-éter, 0,12 gramos de clorhidrato de N,N-diethyl-2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina de punto de fusión 139-140°. Rendimiento 30% del valor teórico.

15. En forma análoga se hidrogena 0,35 gramos de N-propil-2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina en presencia de 3,0 gramos de aldehído propiónico y 0,5 gramos de níquel Raney. Tras purificación con carbón animal se obtiene en acetona-éter, 0,10 gramos de clorhidrato de N,N-dipropil-2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranetilamina de
20. punto de fusión 106-107°. Rendimiento 23% del valor teórico.

-----



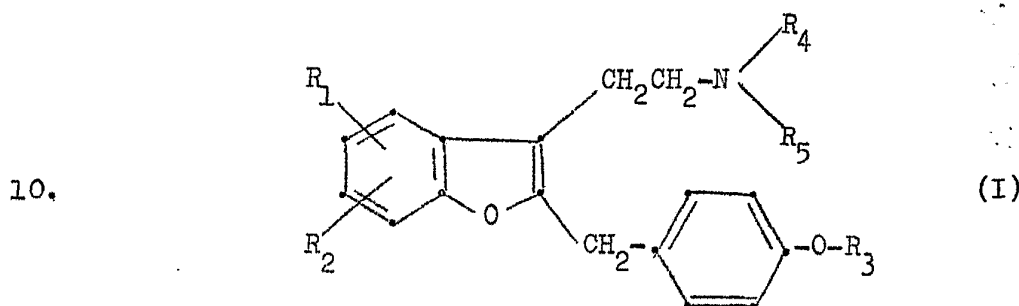
371232

NOTA

371232

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.

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



en la que

15.  $R_1$  y  $R_2$  significan, independientemente entre sí, 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,

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

$R_4$  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

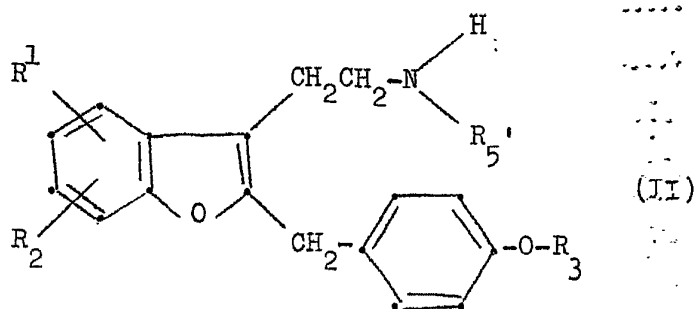


371232 371232

nitrógeno adyacente como  $-NR_4R_5$ , el grupo 1-pirrolidinílico, piperidínico o morfolínico,

5. y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,

10.



en la que

$R_5'$  significa hidrógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y

15.

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación arriba indicada, se hace reaccionar con un oxoalcano inferior bajo condiciones reductoras, o con un éster apto para reacción de un alcohol inferior en presencia de un agente ligador de ácido y cada vez, por lo menos en la proporción molar correspondiente del número de los átomos de hidrógeno enlazados a reemplazar en el átomo de nitrógeno o, en caso de que  $R_5'$  sea hidrógeno, asimismo con un éster apto para reacción de

20.

1,4-butandiol, 1,5-pentandiol o dietilenglicol en presencia de un agente ligador de ácido, y en caso deseado, el deri-



371232

371232

vado de benzofurano obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Septiembre de 1969

p.a.

P. P. JALME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ