



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

37 1233

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>P-61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

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. GUIGY 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.

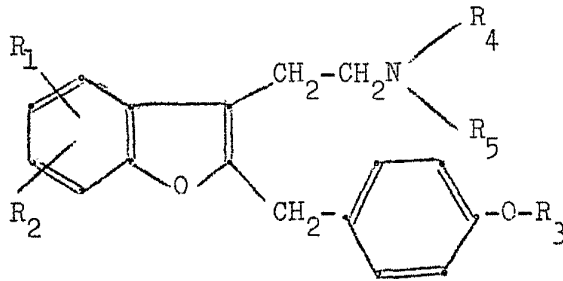
5.

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

POOR  
QUALITY



371233



5.

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



371233

- 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,  
1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5,6-dimetil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina,
  10. 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,
  15. 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,
  20. 1-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina,
  25. 1-[2-[2-(p-i-propoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina,



371233

- 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-dietil-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

371233



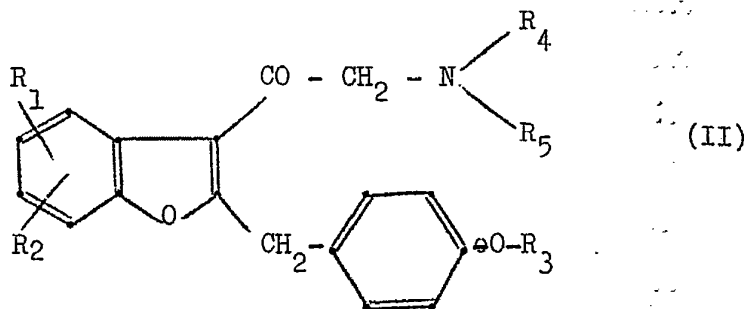
- intravenosa en gatos según el método de R. Domenjoz, Arch. exp. Path. und Pharmacol. 215, 19-24 (1952). La actividad musculotropo-espasmolítica de las citadas materias, por ejemplo de la 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-
5. pirrolidina y su clorhidrato, dan por ejemplo en ensayos en la 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.
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
15. 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,
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.

371233



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

5.



10.

en la que

$R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I

mediante un hidruro complejo en presencia de un ácido Lewis en un disolvente etéreo y en caso deseado, el derivado de

15.

benzofurano obtenido, que cae bajo la fórmula general I, se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo se deja actuar sobre un compuesto de la fórmula II en presencia de eterato de trifluoruro de boro, diborano en tetrahydrofurano, éter dibutílico o

20.

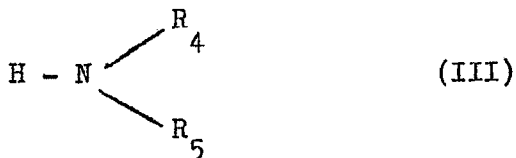
éter dimetílico de dietilenglicol a temperaturas entre

371233



- 50 y 100°C o bien a temperatura de ebullición del disolvente, o se adiciona a una solución de la materia de partida en el mismo medio reaccional en presencia de un exceso en eterato de trifluoruro de boro, paulatinamente la dosis necesaria para la reacción, de hidruro de litio y aluminio o de hidruro de boro y potasio.

- Las materias de partida de la fórmula general II se preparan partiendo por ejemplo de 2-(p-alcoxibencil)-benzofuranos, que pueden estar substituidos correspondiendo a la definición para  $R_1$  y  $R_2$ , mediante condensación con cloruro acetílico según Friedel-Crafts, por ejemplo con ayuda de tetracloruro de estaño en sulfuro de carbono, a continuación bromación de los compuestos 3-acetílicos obtenidos para formar los compuestos 3-bromoacetílicos correspondientes y reacción de los últimos con compuestos de la fórmula general III



20. en la que

$R_4$  y  $R_5$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I.

371233



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.

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

371233



tartárico, 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.

371233



- 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 1233



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 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.

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

20.

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.

25.

371233



- 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  
de 8 gramos de gelatina y se granulado por un tamiz. Tras  
5. 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 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 silícico 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.

371233



- 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 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 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



371233

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.

371233



El ejemplo siguiente aclara 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

- a) A una solución de 25,5 gramos de 2-(p-etoxibencil)-benzofurano y 9,0 gramos de cloruro acetílico en 40 cc de sulfuro de carbono se adiciona a gotas bajo agitación y lentamente 27,0 gramos de tetracloruro de estaño. La mezcla reaccional se agita todavía durante 19 horas a temperatura ambiente, luego se descompone bajo refrigeración de hielo mediante adición de agua y la mezcla se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. Permanece 33 gramos de aceite pardo, que se cromatografía en 500 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III en el sistema benceno-éter de petróleo (1:1) v/v. Las tres primeras fracciones (volumen total 1,5 litros) dan tras la evaporación de éter-éter de petróleo, 13,0 gramos de 2-(p-etoxibencil)-3-acetil-benzofurano (2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil-metilcetona) de punto de fusión 71-72° (rendimiento 42% del valor teórico). Tras recristalización en éter de petróleo, la acetona funde a 73-74°.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

371233



De las fracciones siguientes (agente de elución benceno-éter (9:1) v/v) se obtiene mediante cristalización en éter, 3,6 gramos de 2-(p-hidroxibencil)-3-acetil-benzofuranona, punto de fusión 148°.

5.            b) 5,0 gramos de 2-(p-etoxibencil)-3-acetil-benzofurano se disuelven en 50 cc de tetracloruro de carbono y se trata bajo agitación con 0,1 gramo de peróxido dibenzóilico. Luego se adiciona a gotas bajo refrigeración de hielo en el término de 1 hora 3,0 gramos de bromo, disuelto en 50 cc de tetracloruro de carbono; luego la solución reaccional se deja reposar todavía durante 1 hora a temperatura ambiente, se lava con agua y solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra dando el 2-(p-etoxibencil)-3-bromoacetil-benzofurano (2-
10.            (p-etoxibencil)-3-benzofuranil-metilcetona) como aceite pardo, que se utiliza luego directamente.
15.            c) La bromocetona bruta de b) se disuelve en 50 cc de éter, se trata con 5 cc de pirrolidina y se hierve otra 1/2 hora bajo reflujo. Luego la mezcla reaccional se lava hasta neutralidad con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo se fija en benceno tras eliminación de la pirrolidina líquida, adherida y se concentra en vacío. La base bruta que permanece se disuelve en éter y se trata con un escaso exceso en solución de
20.            ácido clorhídrico etérico. El clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-3-(1-pirrolidinil)-acetil)-benzofurano precipitado
- 25.

371233



(clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil-(1-pirrolidinilmetil)-cetona) cristaliza en acetona-éter, con lo cual se obtiene 3,4 gramos de punto de fusión 182-187° (bajo descomposición) (rendimiento 51% del valor teórico).

5. d) 0,50 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-3-(1-pirrolidinilacetil)-benzofurano se suspenden en un poco de agua, se trata con escaso exceso en amoniaco y la base liberada se extrae con éter. Tras el secado sobre sulfato magnésico se concentra la solución etérica de la
10. base a un volumen de 3 cc y se adiciona a gotas a 0° una mezcla de 5 cc de eterato de trifluoruro de boro y 5 cc de tetrahidrofurano. Con ello se forma un precipitado blanco, que inmediatamente entra en solución. Tras 30 minutos de reposo a temperatura ambiente se adiciona 2 cc
15. de solución 1,8- molar de diborano en tetrahidrofurano (débil generación de gas) y se destila éter hasta que la temperatura de la mezcla reaccional asciende a 55°. Luego la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante 1/2 hora, se trata una vez más con 1 cc de solución de diborano y se hierve durante otra 1/2 hora. Tras el concentrado
20. de la mezcla reaccional en vacío se descompone el residuo con metanol y se evapora una vez más. Al residuo se adiciona agua y hielo y se regula en forma alcalina amoniacal. La base precipitada se extrae con éter, la solución de
25. éter se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra mediante 5 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm



etapa de actividad III y el óxido de aluminio se lava con éter. Lo filtrado y el eluato se reunen y se trata con un escaso exceso en solución de ácido clorhídrico etérico. El clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil)-  
5. étil-pirrolidina bruto, precipitado se separa y recristaliza en acetona-éter, con lo cual se obtiene 0,40 gramos de agujas incoloras de punto de fusión 193-196°. Rendimiento 83% del valor teórico.

122 gramos de aldehído salicílico se adicionan a una solución de 62 gramos de hidróxido potásico en 1800 cc de etanol. Se introduce 250 gramos de bromuro p-etoxifenacílico y se agita durante 5 horas a temperatura de ebullición en el refrigerador por reflujo. Luego se filtra del bromuro potasio formado y lo filtrado se concentra en vacío. Durante el concentrado cristaliza el producto.  
15. Tras la recristalización en etanol se obtiene 170 gramos de 2-p-etoxibenzoil-benzofurano de punto de fusión 98-101°. Rendimiento 60% del valor teórico.

100 gramos de 2-p-etoxibenzoilbenzofurano se disuelven en 250 cc de dietilenglicol, se trata con 92 gramos de hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 15 minutos. Luego se deja enfriar, se adicio  
20. na 83 gramos de hidróxido potásico y se calienta en un aparato de destilación durante 3 1/2 horas a 200°. Tras el  
25. enfriado se vierte el género de la reacción sobre hielo y

37 1233



- se regula en forma ácida con 1200 cc de ácido clorhídrico  
2-n. El producto se extrae con benceno, se lava el ex-  
tracto con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concen-  
tra en vacío a 60° y el aceite que permanece se destila  
5. en vacío. Se obtiene 71 gramos de 2-p-etoxibenzilbenzo-  
furano de punto de fusión 214-216°/13 Torr. Rendimiento  
75% del valor teórico.

Análogamente se obtiene a partir de

10. 10 gramos de aldehído 5-metilsalicílico  
24 gramos de aldehído 5-clorosalicílico  
20 gramos de aldehído 5-metoxisalicílico

tras cristalización en etanol

15. 12 gramos de 2-(p-etoxibenzoil)-5-metilbenzofurano, punto  
de fusión 100-101° (rendimiento 59% del valor  
teórico),  
24,5 gramos de 2-(p-etoxibenzoil)-5-clorobenzofurano, pun-  
to de fusión 129-131°, rendimiento 53% del valor  
teórico),  
20. 31,0 gramos de 2-(p-etoxibenzoil)-5-metoxibenzofurano, pun-  
to de fusión 113-115° (rendimiento 79 % del valor  
teórico),

y a partir de esto tras reducción con hidrato de hidrazi-  
na, destilación en vacío en el tubo de bolas y cristaliza-



371233

ción en metanol

8,8 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metilbenzofurano, punto de fusión 38-39° (rendimiento 77% del valor teórico)

5. 13 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-clorobenzofurano, punto de fusión 48-49° (rendimiento 56% del valor teórico)

10. 16 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metoxibenzofurano, punto de fusión 52-53° (rendimiento 54% del valor teórico).

e) A una solución de 8,5 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-benzofurano y 2,4 gramos de cloruro acetílico en 50 cc de sulfuro de carbono se adiciona a gotas bajo agitación y lentamente 3,3 cc de tetracloruro de titanio.

15. Se agita la mezcla reaccional todavía durante 19 horas a temperatura ambiente, se descompone luego bajo refrigeración del hielo mediante adición de agua y la mezcla se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El aceite que permanece produce en metanol directamente cristales. Tras recristalización del mismo en éter se obtiene 8,5 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-acetilbenzofurano de punto de fusión 73-74°. Rendimiento 76% del valor teórico.

371233



- En forma análoga se obtiene a partir de 13 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-clorobenzofurano tras reacción con 3,4 gramos de cloruro acético y 4,75 cc de tetracloruro de titanio y cristalización del producto bruto aislado en metanol, 8,0 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-acetilbenzofurano de punto de fusión 93-95°. Rendimiento 53% del valor teórico.
- 5.
- Análogamente a b) se obtiene a partir de 2,83 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-acetilbenzofurano y 0,55 cc de bromo, el 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-bromoacetilbenzofurano. Este produce un éter, 2,6 gramos de cristales de punto de fusión 95-96°. Rendimiento 73 % del valor teórico.
- 10.
- Análogamente a b) se obtiene a partir de 3,28 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-acetilbenzofurano y 0,57 cc de bromo, el 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-bromoacetilbenzofurano. Este produce en éter, 3,7 gramos de cristales de punto de fusión 107-109°. Rendimiento 91% del valor teórico.
- 15.
- Análogamente a c) se obtiene a partir de 1,0 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-bromoacetilbenzofurano y 1,0 cc de pirrolidina tras aislado de la base bruta, transformación de la misma en su clorhidrato y cristalización en acetona-éter, 0,50 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-(1-pirrolidinil-acetil)-benzofurano de
- 20.
- 25.

371233



punto de fusión 162-165° (descomposición). Rendimiento 47% del valor teórico.

5. Asimismo con 1,0 cc de piperidina tras cristalización en agua se obtiene 0,6 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-(1-piperidinil-acetil)-benzofurano de punto de fusión 172-174° (descomposición). Rendimiento 67% del valor teórico.

10. Análogamente a c) se obtiene a partir de 2,7 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-bromoacetilbenzofurano y 3 cc de pirrolidina tras cristalización en acetona, 1,6 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-(1-pirrolidinilacetil)-benzofurano de punto de fusión 186-190° (descomposición). Rendimiento 56% del valor teórico.

15. Asimismo con 3 cc de dietilamina tras cristalización en acetona-éter, se obtiene 1,8 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-(N-dietilaminoacetil)-benzofurano de punto de fusión 150-152° (descomposición). Rendimiento 63% del valor teórico.

20. Análogamente a d) se obtiene a partir de 0,5 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-(1-pirrolidinilacetil)-benzofurano mediante liberación de la base y tratamiento de la misma con 5 cc de eterato de trifluoruro de boro y 3 cc de solución 1,8-molar de diborano en tetrahidrofurano tras la elaboración y tras la cristalización

371233



en acetona, 0,35 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 167-169°. Rendimiento 72% del valor teórico.

5. Asimismo se obtiene a partir de 0,5 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-(1-piperidinilacetil)-benzofurano tras cristalización en metanol-acetona, 0,26 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 192-193°. Rendimiento 54% del valor teórico.
10. Análogamente a d) se obtiene a partir de 1,0 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-(1-pirrolidinilacetil)-benzofurano mediante liberación de la base y tratamiento de la misma con 10 cc de eterato de trifluoruro de boro y 6 cc de solución 1,8-molar de diborano en tetrahidrofurano tras la elaboración y cristalización en acetona
15. 0,5 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 196-197°. Rendimiento 51% del valor teórico.
20. Asimismo se obtiene a partir de 1,0 gramos de clorhidrato de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-(N-dietilaminoacetil)-benzofurano tras cristalización en acetona-éter, 0,6 gramos de clorhidrato de N,N-dietil-2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuran-etilamina de punto de fusión 129-130°. Rendimiento 62% del valor teórico.



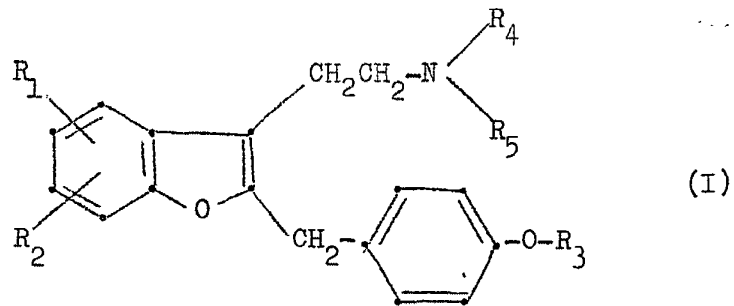
371233

N O T A

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,

10.



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

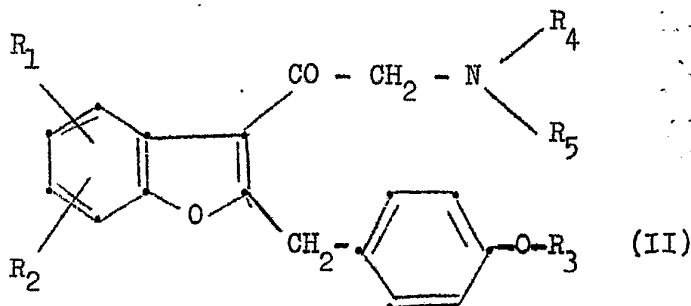
371233



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

15.  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación arriba indicada, se reduce mediante un hidruro complejo en presencia de un ácido Lewis en un disolvente etéreo y en caso deseado, el derivado de benzofurano obtenido que cae bajo la fórmula general I se transforma en una sal de adición con un
20. ácido inorgánico u orgánico.

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

371233



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 26 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Septiembre de 1969

p.a.

D. D. JAMES ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ