

371234



Case 4-2895<sup>†</sup>D

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C-07 A-61
SUBCLASE	D B

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.

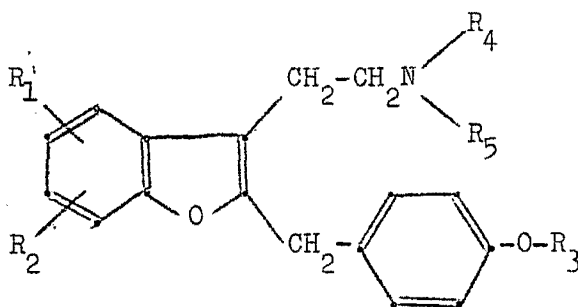
5.

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

POST  
QUALITY



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, en cada caso, 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, en cada caso, 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 ambas junto con el átomo de nitrógeno adyacente como  $-NR_4R_5$ , el grupo 1-pirrolidinílico, piperidínico o morfolínico,

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
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-dietil-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-dietil-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,



- 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. Friebe 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

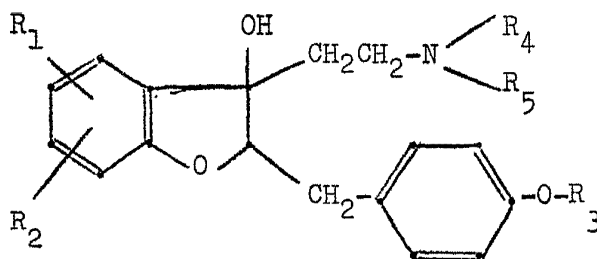


- intravenosa en gatos según el método de R. Domenjoz, Arch. exp. Path. und Pharmacol. 215, 19-24 (1952). La actividad musculotropo-espasmolítica de las citadas materias, por ejemplo de la 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-
5. pirrolidina y su clorhidrato, dan por ejemplo en ensayos en la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



Los nuevos derivados de benzofurano de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido se preparan al disponer bajo condiciones deshidratantes a 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,

y en caso deseado el derivado de benzofurano obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal de adición

15.

con un ácido inorgánico u orgánico. Bajo condiciones deshidratantes es de comprende por ejemplo por una parte el tratamiento de los compuestos de la fórmula general II con agentes deshidratantes, por ejemplo con ácidos fuertes, como ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico o ácido

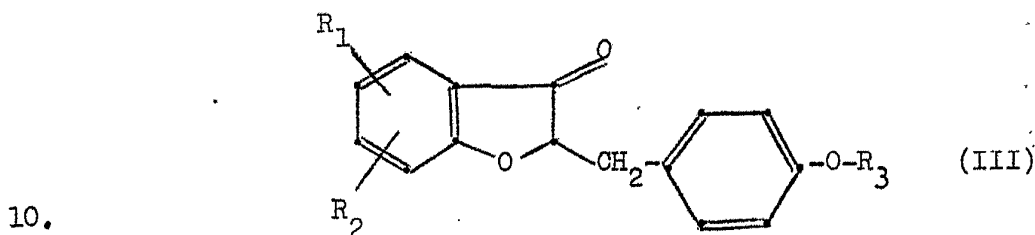
20.

sulfúrico, en disolventes orgánicos inertes a temperatura ambiente hasta temperaturas médicamente elevadas, por ejemplo hasta 80-120°, o el calentamiento en ausencia de



agentes deshidratantes, pero eventualmente en presencia de disolventes de alto punto de ebullición a temperaturas entre unos 120-200°.

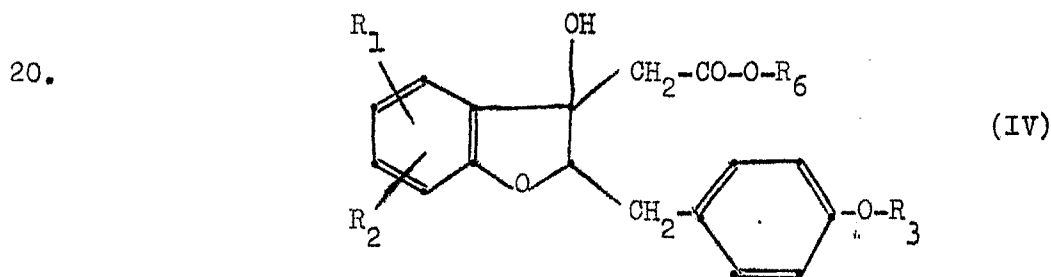
5. La preparación de las materias de partida de la fórmula general II puede efectuarse partiendo de 2-(p-alcoxi-bencil)-3(2H)-benzofuranonas de la fórmula general III,



en la que

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

15. mediante reacción con ésteres alquílicos de ácido 2-bromo-acético inferiores y zinc en benceno según Reformatsky para formar ésteres alquílicos inferiores de ácido 2-(p-alcoxi-bencil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-3-benzofuranacético que corresponden a la fórmula general IV,



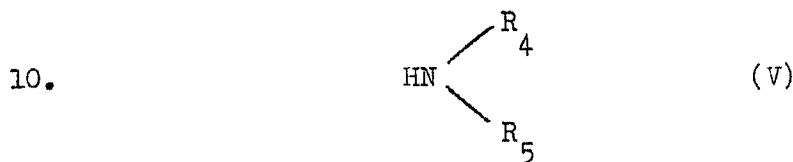


en la que

$R_6$  significa un grupo alquilico inferior,

y transformación directa para formar los 2-(p-alcoxibencil)-3-hidroxi-2,3-dihidro-3-benzofuranetanoles correspondientes.

5. Estos se transforman a temperaturas bajas con sulfocloruro p-toluénico en piridina en sus ésteres de ácido p-toluensulfónico. Mediante reacción de los últimos con compuestos de la fórmula general V,



en la que

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

15. se obtienen las materias de partida de la fórmula general II.

En la reacción de éster 2-[2-(p-alcoxibencil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-3-benzofuranil)-etílico de ácido p-toluen-sulfónico con aminas de la fórmula general V, el desdoblamiento térmico de agua a partir de los compuestos de la fórmula general II primeramente existentes se realiza en

20. casos inmediatamente para formar compuestos de la fórmula general I, en donde  $R_1$  tiene una significación distinta que un átomo de halógeno.



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-hidroxi-etansulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido



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
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 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.
- 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.



- 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
15. primeras contienen a la materia activa de preferencia como 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,
25. como por ejemplo jarabes para la tos y gotas para la tos elaboradas con las materias auxiliares usuales.

Como formas unitarias de dosis para la administra-



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:

- 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.



- 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 arábiga, 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.



- d) Se prepara un granulado a partir de 500 gramos de clorhidrato de N,N-dietyl-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]-pirrolidina 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 maíz 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



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 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.
- 15.

- 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 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
20. de materia activa precitada y se completa con etanol a
25. 100 cc.



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) 26,0 gramos de 2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3(2H)-benzofuranona, punto de fusión 77-78° (en éter) y 67,0 gramos de éster etílico del ácido bromoacético se disuelven conjuntamente en 430 cc de benceno absoluto y se adiciona a gotas lentamente a una mezcla de 31,5 gramos de lana de zinc, 0,1 gramo de cloruro de mercurio (II) y 150 cc de benceno hirviente que se agita fuertemente, Después de 3 horas el zinc está casi totalmente disuelto. Luego la mezcla reaccional se agita todavía durante otras 4 horas a temperatura hirviente bajo reflujo. Luego se enfría a 0° y se agita durante ½ hora con 300 cc de ácido sulfúrico 2-n. La capa bencénica se retira, se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se filtra por una columna de cromatografía cargada con 500 gramos de óxido de aluminio neutro Woelm, etapa de actividad III. La elución con benceno y el concentrado de lo filtrado y eluato da 19,7 gramos de éster etílico oleoso del ácido 2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi
- 10.
- 15.
- 20.



-5-clorò-2,3-dihidro-3-benzofuranacético (61% del valor teórico). En éter-éter de petróleo se obtiene el éster como cristales incoloros de punto de fusión 83,5-84° en un rendimiento de un 54% del valor teórico.

5. b) 19,5 gramos de éster etílico del ácido 2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranacético se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano y se adiciona a gotas bajo agitación a una suspensión de 8,9 gramos de hidru-  
10. ro de litio y aluminio en 100 cc de tetrahidrofurano y se hierve a reflujo durante 3 horas. Luego, la mezcla se enfría a -5° y se descompone mediante adición a gotas de acetato etílico. Luego se regula a un pH de 3-4 con ácido clorhídrico 2-n y se concentra en vacío a 30°. El concentrado se trata con una solución de 20 gramos de tartrato de potasio y sodio (sal  
15. de Seignette) y se regula a un pH de 8 con amoníaco concentrado. La extracción con éter, lavado de la solución de éter y secado sobre sulfato sódico y concentración del mismo da 18,0 gramos de producto bruto oleoso. Este se lleva sobre una columna de cromatografía cargada con 600 gramos de  
20. óxido de aluminio neutro Woelm etapa de actividad III y se eluye con benceno. El residuo de la concentración del eluato cristaliza en éter-éter de petróleo, con lo cual se obtiene como cristales incoloros 12,2 gramos de 2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranoetanol de punto de  
25. fusión 96-98°.



- c) 12,2 gramos del alcohol obtenido b) se disuelven en 115 cc de piridina absoluta y la solución se enfría a  $-10^{\circ}$ . Se introduce en forma de porciones 22,8 gramos de sulfocloruro p-toluenico, de forma que la temperatura no rebase los  $-5^{\circ}$ .
5. La mezcla se deja reposar unas 15 horas a  $0^{\circ}$  y luego se vierte en agua helada. El aceite precipitado se fija en clorofórmico y la solución se libera mediante sacudimiento con ácido clorhídrico 0,5-n de la piridina adherida. Luego la solución clorofórmica se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Mediante cristalización del residuo en éter-éter de petróleo se obtiene el éster 2-[2-(p-etóxi-bencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico como cristales incoloros de punto de fusión  $112-113^{\circ}$ , rendimiento 54% del valor teórico.
10. d) 2,5 gramos del éster p-toluensulfónico de c) se calientan durante 5 horas a una temperatura de baño de  $110^{\circ}$  en el refrigerador por reflujo con 30 cc de morfolina. Luego, la mezcla reaccional se concentra totalmente en vacío, el residuo se trata con 20 cc de benceno y se concentra una vez
15. más; ésto se repite hasta que expulsa toda la amina líquida. El residuo se fija con agua y éter. La fase etérica se lava con agua y luego se extrae dos veces con 5 cc cada vez de ácido sulfúrico 1-n. Los extractos ácidos se llevan a un pH de
20. 9 con amoniaco concentrado y la base oleosa precipitada se
25. extrae con éter. La solución de éter lavada y secada sobre



- sulfato sódico se concentra, la base bruta que permanece, se disuelve en acetona y se trata con un escaso exceso en solución clorhídrica etérica. El clorhidrato precipitado cristaliza al machacar. Tras recristalizar en acetona se obtiene 1,73
5. gramos de clorhidrato de 4-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etil]-morfolina de punto de fusión 194-196°.
- e) 1,65 gramos de clorhidrato de 4-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etil]-morfolina se disuelven en 20 cc de dioxano absoluto, se trata con 0,17 gramos de ácido p-toluensulfónico, y se hierve durante 1 hora a reflujo. Luego, la mezcla reaccional se concentra en vacío a 20°, se regula alcalinamente con solución de carbonato sódico 2-n y se extrae varias veces con
10. éter. Los extractos de éter reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se disuelve en éter y se trata con un escaso exceso en solución clorhídrica etérica. El clorhidrato de 4-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-morfolina precipitada cristaliza en agua, punto de fusión 205-206°. Rendimiento 1,46 gramos, 91,5% del valor teórico.
15. f) Análogamente a d) se obtiene el clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etil]-piridina, punto de fusión 196-197°,
20. en acetona-éter.
- 25.



- g) Análogamente se obtiene a partir del éster del ácido p-toluensulfónico de c) mediante reacción con dietilamina, el clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina, punto de fusión 172-173° en acetona-éter.
- 5.

#### EJEMPLO 2

- a) 2,5 gramos de éster 2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico [véase Ejemplo 1 a) - c)] se vierten a reflujo durante 5 horas con 30 cc de piperidina. La elaboración y preparación del clorhidrato se efectúa análogamente al Ejemplo 1 c). Se obtiene 1,6 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 206-207°, (en acetona-agua).
- 10.
- 15.
- b) 1,60 gramos del clorhidrato obtenido según a) se disuelven en 30 cc de dioxano, se adiciona 7 cc de solución de ácido clorhídrico etérico saturada y la solución se vierte a reflujo durante 1 hora. Luego la solución reaccional se concentra en vacío a un volumen de aproximadamente 8 cc. Al adicionar agua cristaliza 1,5 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 212-213°.
- 20.



- En forma análoga se obtiene a partir de 2,2 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina tras cristalización en acetona-éter, 2,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-
5. [2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina de punto de fusión 129-130° (rendimiento 95% del valor teórico) y a partir de 2,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-hidroxi-5-cloro-2,3-dihidro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina tras cristalización en acetona-éter, 1,8 gramos
10. de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 196-197° (rendimiento 94% del valor teórico).

### EJEMPLO 3

- a) 3,6 gramos de éster metílico del ácido 2-(p-etoxi
15. bencil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-metil-3-benzofuranacético (mezcla de los hidroxiesteres isómeros) se adicionan a una suspensión de 1,5 gramos de hidruro de litio y aluminio en 30 cc de tetrahidrofurano y la mezcla se calienta hasta ebullición durante 3 horas y bajo agitación y reflujo. Luego
20. se deja enfriar y se adiciona 60 cc de éter. Se descompone mediante lenta adición a gotas de 1,75 cc de agua, 1,25 cc de lejía de sosa concentrada y 5,25 cc de agua. La decantación del precipitado, lavado con éter y concentración de las solucio<sup>2</sup>



- nes orgánicas produce un producto oleoso, que se fija en éter. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El aceite que permanece da
5. en éter-éter de petróleo, 1,3 gramos de 2-(p-etoxibencil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-metil-3-benzofuranoetanol de punto de fusión 98-99°. Rendimiento 39% del valor teórico.
- b) 0,7 gramos del alcohol obtenido según a) se hacen reaccionar con 1,5 gramos de sulfocloruro p-toluénico en 8 cc de piridina absoluta. Tras finalizar la reacción se vierte
10. en agua helada y el aceite precipitado se fija en éter. La solución etérica se libera mediante lavado con ácido sulfúrico 0,2-n de la piridina adherida, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a 20°. El aceite que permanece produce en éter-éter de petróleo, 0,95 gramos
15. de éster 2-[2-(p-etoxibencil)-2,3-dihidro-3-hidroxi-5-metil]-3-benzofuranil]-etílico de ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 74-75° (descomposición). Rendimiento 87% del valor teórico.
- c) 0,20 gramos del éster del ácido p-toluensulfónico
20. obtenido según b) se hacen reaccionar con 1 cc de pirrolidina o bien piperidina, Se obtiene tras cristalización en acetona-éter, 0,12 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina, (rendimiento 69% del valor teórico) de punto de fusión 167-169° o bien 0,11



gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 192-193° (rendimiento 61% del valor teórico).

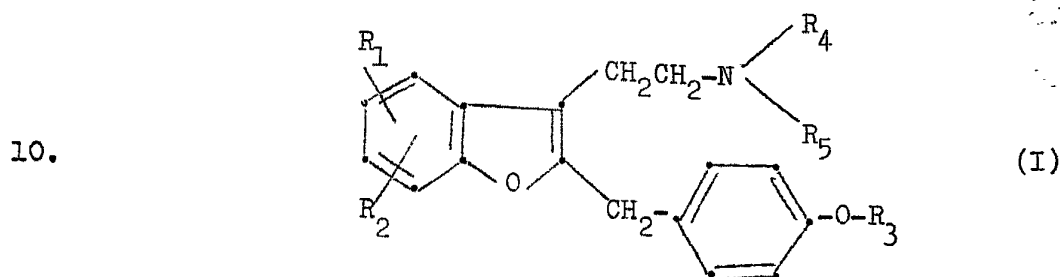
- En forma análoga se hace reaccionar 0,2 gramos
5. del éster del ácido p-toluensulfónico obtenido según b), con 1 cc de di-n-propilamina. Se obtiene tras cristalización en acetona-éter, 0,1 gramo de clorhidrato de N,N-dipropil-2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranoetilamina, de punto de fusión 107-108°. Rendimiento 54% del valor teórico.
10. rico.



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 patentes suiza Nº 13442/68 del 6.9.68.

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

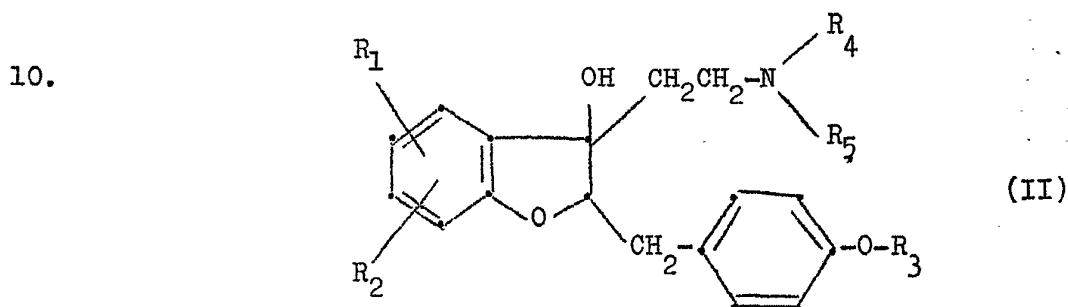


en la que

15.  $R_1$  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,
20.  $R_2$  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



5.  $R_4$  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 como  $-NR_4R_5$ , el grupo 1-pirrolidinílico, piperidínico o morfolínico,
- y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, caracterizado porque un compuesto de la fórmula general II,



15. en la que
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen la significación arriba indicada,
- se expone bajo condiciones deshidratantes y en caso deseado el derivado de benzofurano originado de la fórmula general arriba definida se transforma en una sal de adición con un
20. ácido inorgánico u orgánico.

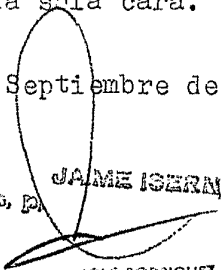
2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzofurano.



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.

  
F. D. JAMES IGERN  
Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ