



371235

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

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLAS <u>D</u> <u>H</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. 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.

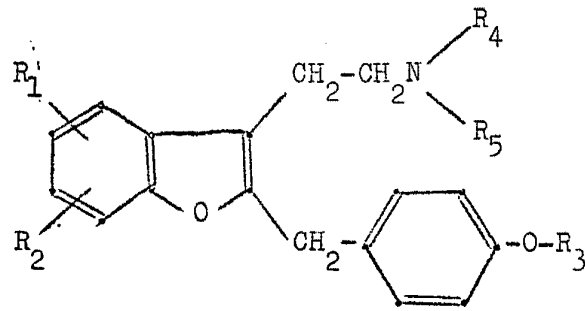
5.

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

POOR  
QUALITY



5.



(I)

en la que

10. R<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> 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<sub>3</sub> significa un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo y
20. R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> 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<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, el grupo *l*-pirrolidinílico, piperidínico o morfólinico,

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,



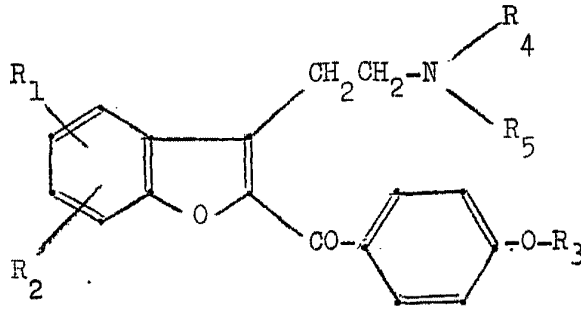


- intravenosa en gatos según el método de R. Domenjoz, Arch. exp. Path. und Pharmacol. 215, 19-24 (1952). La actividad musculotropo-espasmolítica de las citadas materias, por ejemplo de la 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina y su clorhidrato, dan por ejemplo en ensayos en la pata 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,  $R_4$  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.
- 15.
- 20.



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

5.



(II)

10. en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen la significación indicada bajo la fórmula I

mediante un hidruro complejo o mediante hidrato de hidrazina en presencia de hidróxidos alcalinos, y en caso deseado el

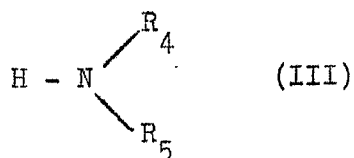
15.

derivado de 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, diborano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente o hidrato de hidrazina en dietilenglicol a una temperatura de aproximadamente 200°.

5. Los materiales de partida de la fórmula general II se obtienen por ejemplo partiendo de ésteres 2-(3-benzofuranil)-etílicos de ácido alcánico, que pueden estar substituidos correspondiendo a la definición para  $R_1$  y  $R_2$ , mediante reacción con cloruros p-alcoxibenzoílicos, por ejemplo con ayuda de tetracloruro de estaño o tetracloruro de titanio en sulfuro de carbono, saponificación para formar los 2-(p-alcoxibenzoil)-3-benzofuran-etanoles correspondientes y a continuación reacción de ésteres aptos para reacción de los mismos con aminas de la fórmula general III
- 10.
- 15.



20. en la que

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



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



tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido succínico, ácido fumérico, 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 parentérica 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.



- 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, 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-



- 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,
10. como materia activa en una concentración de preferencia de 0,5 a 5%, eventualmente junto con estabilizantes y sustancias tampón apropiados.
- Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la
15. 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
20. 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
25. 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  
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 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.



- 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



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.

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

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



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) 4,2 gramos de 5-metil-3-benzofuranetanol se tratan con 20 cc de piridina y 5 cc de anhídrido acético. Tras 20 horas de mantenimiento a temperatura ambiente se vierte la solución en agua y se agita. Tras media hora se decanta del aceite en exceso y el mismo se fija en éter. La solución etérica se lava con ácido clorhídrico diluido, agua y solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se obtienen 4,9 gramos del éster del ácido 5-metil-3-benzofurano-etilacético bruto como aceite amarillento. Rendimiento 89% del valor teórico.

b) 4,9 gramos del éster del ácido 5-metil-3-benzofurano-etilacético bruto y 4,4 gramos de cloruro p-etoxibenzoílico se disuelven en 25 cc de sulfuro de carbono, y a la solución enfriada a 0° se adiciona a gotas bajo agitación en el curso de 1/2 hora 6,5 gramos de tetracloruro de estaño. Luego, la solución se tiñe de color pardo y se forma un precipitado. La mezcla se agita todavía durante 6 horas a temperatura ambiente. Luego se trata con agua y el recipiente reaccional se enjuaga con 100 cc de cloroformo en un embudo decantador. La fa-



se orgánica amarillenta se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La cristalización del residuo en metanol da 5,5 gramos de éster del ácido 5-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetilacético de punto de fusión 94-95°.

5. Rendimiento 67% del valor teórico.

c) 5,3 gramos de éster del ácido 5-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuran-etil-acético se calientan hasta ebullición en el refrigerador de reflujo durante 2 horas con 0,8 gramos de hidroxido sódico en 30 cc de etanol al 70%. Luego la solución todavía caliente se trata paulatinamente con agua, después de lo cual se efectúa la cristalización. Tras recrystalizar en metanol-agua se obtiene 4,3 gramos de 5-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetanol de punto de fusión 128-130°. Rendimiento 95% del valor teórico.

10.

15.

d) 4,3 gramos de 5-metil-2-(p-ctoxibenzoil)-3-benzofuranoetanol se disuelven en 45 cc de piridina absoluta y en la solución enfriada a -15°, se introduce en forma de porciones 7,0 gramos de sulfocloruro p-toluénico. Tras 18 horas de mantenimiento a 0° se vierte en agua helada, el aceite precipitado se separa y machaca. Tras algún tiempo se efectúa la cristalización. La recrystalización en cloroformo-éter da 5,4 gramos de éster del ácido 5-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetil-p-toluensulfónico de punto de fusión 125-126°. Rendimiento 65% del valor teórico.

20.



- 17 -

5. e) 2,5 gramos de éster del ácido p-toluensulfónico de d) se calientan hasta ebullición durante 5 horas en el refrigerador por reflujo con 25 cc de pirrolidina. Luego se concentra en vacío y el residuo cristaliza en agua. Tras recristalización en metanol-acetona se obtienen 2,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 202-205° (descomposición). Rendimiento 90% del valor teórico.
10. f) 2,5 gramos de éster del ácido p-toluensulfónico de d) se calientan hasta ebullición durante 5 horas en el refrigerador por reflujo con 25 cc de piperidina. Luego se concentra en vacío, se adiciona 20 cc de benceno y se concentra una vez más. El residuo se fija en agua y éter. La fase etérica se lava varias veces con agua y luego se extrae tres veces con 5 cc cada vez, de ácido clorhídrico 1-n. Los extractos ácidos se llevan a un pH de 9 con amoníaco concentrado y la base oleosa precipitada se extrae mediante sacudimiento con éter. El extracto etérico, lavado con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo oleoso se disuelve en éter y un poco de acetona y se trata con un escaso exceso en ácido sulfúrico etérico diluido. El aceite precipitado cristaliza al machacar. Tras recristalizar en metanol-acetona se obtienen 2,1 gramos de bisulfato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 150-151°. Rendimiento 80% del valor teórico.
- 15.
- 20.
- 25.



g) 0,7 gramos del éster del ácido p-toluensulfónico de d) se calientan hasta ebullición en el refrigerador por reflujo durante 48 horas con 20 cc de dietilamina. En forma usual se procede análogamente a f). Se obtiene 0,4 gramos de bisulfato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina de punto de fusión 195-197°, rendimiento 56% del valor teórico.

h) Análogamente a f) se hace reaccionar 6,0 gramos de éster del ácido p-toluensulfónico de d) con 60 cc de di-n-butilamina. La base bruta obtenida se transforma análogamente a e) en su clorhidrato. Se obtiene tras cristalización en acetona, 4,6 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-di-n-butilamina de punto de fusión 188-190°. Rendimiento 77% del valor teórico.

i) 0,75 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina se transforman mediante sacudimiento con solución de sosa 2-n en la base y la misma se aísla mediante extracción con éter, lavado de la fase etérica con agua, secado sobre sulfato sódico y concentrado.

La base oleosa se trata con 7 cc de una solución 0,7 molar de diborano en tetrahidrofurano y se mantiene durante 20 horas a temperatura ambiente. Luego, se descompone mediante adición de metanol, se regula en forma ácida con ácido clor-



- hídrico etérico y se calienta hasta ebullición en el refrigerador por reflujo durante 1 hora. Luego se evapora la solución en vacío, se trata con etanol y se concentra una vez más. El residuo se fija en agua, la solución turbia obtenida se regula
5. en forma fuertemente alcalina con amoníaco concentrado y se extrae con éter. La fase etérica se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se fija con metanol, se trata con un escaso exceso en ácido clorhídrico metanólico y se hierve con un poco de carbón animal.
10. Luego se filtra y lo filtrado se concentra en vacío. El residuo de la concentración cristaliza al machacar con acetona. Tras la recrystalización en metanol-acetona se obtiene 0,58 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 167-169°. Rendimiento 84% del valor teórico.
- 15.

- j) Análogamente a i) se obtiene a partir de 2,0 gramos de bisulfato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina tras transformación en la base y reducción de la misma con 20 cc de una solución 0,7 molar de diborano en tetrahidrofurano, 1,34 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 192-193°. Rendimiento 79% del valor teórico.
- 20.

- k) Análogamente a i) se obtiene a partir de 2,0 gramos de bisulfito de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina tras transformación en la base y reducción
- 25.



de la misma con 20 cc de una solución 0,7 molar de diborano en tetrahidrofurano, 1,23 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina de punto de fusión 139-140°. Rendimiento 72% del valor teórico.

5. EJEMPLO 2

- 1,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina se disuelven en 20 cc de dietilglicol, se trata con 4,5 cc de hidrato de hidrazina y se calienta en un aparato de destilación bajo atmósfera de nitrógeno hasta que la temperatura de la mezcla reaccional alcanza 195°. Se mantiene durante 10 minutos a esta temperatura, luego se deja enfriar a 150° y se adiciona 2,2 gramos de hidróxido potásico. La generación de nitrógeno originada se conduce hasta el fin mediante calentamiento durante dos horas a 200°. Luego se enfría, se vierte en agua y se extrae con éter. El extracto de éter se lava varias veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se fija con éter y un poco de acetona y se trata con un escaso exceso de ácido clorhídrico etérico. Al machacar cristaliza 0,7 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 167-169°. Rendimiento 81% del valor teórico.

En forma análoga se obtiene a partir de 2,0 gramos de bisulfato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-



-etil]-piperidina mediante tratamiento con 8 cc de hidrato de hidrazina en 40 cc de dietilenglicol y 4,4 gramos de hidróxido potásico, 1,35 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina de punto de fusión 192-193°. Rendimiento 80% del valor teórico,

5. a partir de 1,1 gramos de bisulfato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina, 0,71 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina de punto de fusión 139-140°, rendimiento 75% del valor teórico,

10. y a partir de 4,5 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-di-n-butilamina, 2,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-di-n-butilamina de punto de fusión 106-107°. Rendimiento 45% del valor teórico.

### EJEMPLO 3

20. a) Análogamente al Ejemplo 1 b) se hace reaccionar 12,2 gramos de éster del ácido 5-metil-3-benzofuranoetil-acético bruto con 12,5 gramos de cloruro p-butoxibenzoílico y 16,1 gramos de tetracloruro de estaño en 60 cc de sulfuro de carbono. La cristalización del producto bruto en metanol da 17,0 gramos de éster del ácido 5-metil-2-(p-butoxibenzoil)-3-benzofuranil-acético de punto de fusión 76-77°. Rendimiento 78% del valor teórico.



b) Análogamente al Ejemplo 1 c) se hidroliza 17,0 gramos de éster de a) con 2,4 gramos de hidróxido sódico en 140 cc de etanol al 70%. Al tratar con agua se separa por cristalización el producto. La recristalización en metanol da 14,0 gramos de 5. 5-metil-2-(p-butoxibenzoil)-3-benzofuranoetanol de punto de fusión 121-122°. Rendimiento 92% del valor teórico.

c) Análogamente al Ejemplo 1 d) se hace reaccionar 14,0 gramos de 5-metil-2-(p-butoxibenzoil)-3-benzofuranoetanol en 10. 125 cc de piridina absoluta con 25 gramos de sulfocloruro p-toluénico. Se obtiene tras cristalización en éter-éter de petróleo, 17,5 gramos de éster 5-metil-2-(p-butoxibenzoil)-3-benzofuranoetílico del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 100-101°. Rendimiento 87% del valor teórico.

d) Análogamente al Ejemplo 1 e) se trata 9,0 gramos de éster 15. 5-metil-2-(p-butoxibenzoil)-3-benzofuranoetílico del ácido p-toluensulfónico con 40 cc de pirrolidina. La cristalización en agua-acetona da 6,2 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-butoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 216-218°.

e) Análogamente al Ejemplo 1 i) se obtiene a partir de 20. 1,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-butoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina, 0,58 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-butoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 164-166°. Rendimiento 60% del valor 25. teórico.



EJEMPLO 4

Acido 6-metil-3-benzofuranacético se prepara según indicaciones de la literatura (E.B.Dey y K.Radhabai, J. ind.chem. Soc.11, 635 (1934)).

5. 22,0 gramos de ácido 6-metilbenzofuranacético se reducen con 12 gramos de hidruro de litio y aluminio. Se obtiene 18,0 gramos de 6-metil-3-benzofuranoetanol como aceite incoloro. Rendimiento 96% del valor teórico.

10. Análogamente al Ejemplo 1 a) se esterifica 18,5 gramos de 6-metil-3-benzofuranoetanol con 25 cc de anhídrido acético en 90 cc de piridina. Se obtiene 20 gramos de éster 6-metil-3-benzofuraniletílico del ácido acético bruto como aceite incoloro. Rendimiento 88% del valor teórico.

15. Análogamente al Ejemplo 1 b) se hace reaccionar 19,5 gramos de éster 6-metil-3-benzofuraniletílico del ácido acético con 17,6 gramos de cloruro p-etoxibenzoílico y 26 gramos de tetracloruro de estaño. Se obtiene tras cristalización en metanol, 28,0 gramos de éster 6-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuraniletílico del ácido acético de punto de fusión 91-92°. Rendimiento 85% del valor teórico.

Análogamente al Ejemplo 1 c) se hidroliza 28,0 gramos del éster precedente con 4,2 gramos de hidróxido sódico en 155 cc de etanol al 70%. El producto precipita en cristales al



tratar con agua. La recristalización en metanol da 23,8 gramos de 6-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetanol de punto de fusión 105-106°. Rendimiento 96% del valor teórico.

5. Análogamente al Ejemplo 1 d) se hace reaccionar 23,5 gramos del alcohol obtenido con 46 gramos de sulfocloruro p-toluénico en 224 cc de piridina absoluta. La cristalización en éter-éter de petróleo da 28,5 gramos de éster 6-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetílico del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 97-98°. Rendimiento 82% del valor teórico.
- 10.

15. Análogamente al Ejemplo 1 f) se hace reaccionar 6,0 gramos del éster del ácido p-toluensulfónico obtenido con 60 cc de pirrolidina. La base bruta obtenida se transforma análogamente al Ejemplo 1 e) en su clorhidrato. Se obtiene tras cristalización en acetona-éter, 4,4 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 203-204°. Rendimiento 86% del valor teórico.

20. Análogamente al Ejemplo 1 i) se obtiene a partir de 4,3 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina; 3,1 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibencil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 179-180°. Rendimiento 75% del valor teórico.



EJEMPLO 5

- a) 10,0 gramos de 3-etilfenol se introducen en una mezcla enfriada a 0° de 20,0 gramos de ácido acetondicarboxílico y 30 cc de ácido sulfúrico concentrado. Tras adición de otros 10 cc de ácido sulfúrico concentrado, la mezcla reaccional se mantiene durante 18 horas a 0° y a continuación se vierte en 500 cc de agua helada. El precipitado obtenido se filtra y luego se extrae varias veces con solución de bicarbonato sódico saturada y fría. De los extractos filtrados y clarificados se obtiene mediante acidulación con ácido clorhídrico concentrado a un pH de 1, un precipitado cristalino. La recrystalización en etanol-éter da 5,0 gramos de ácido 7-etil-4-cumarinacético de punto de fusión 137-138°. Rendimiento 26% del valor teórico.
- b) 20,0 gramos de ácido 7-etil-4-cumarinacético se suspenden en 90 cc de ácido acético glacial y se trata de una vez con una solución de 18 gramos de bromo en 90 cc de ácido acético glacial. Al calentar en baño maría hirviente se obtiene tras un corto tiempo, una solución amarilla, de la cual cristaliza al enfriar el ácido 7-etil-4-cumarin-1'-bromoacético. Este se filtra y se extrae varias veces con solución fría de bicarbonato sódico. Los extractos se llevan a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado, con lo cual precipita el producto en forma cristalina. Al filtrar y cristalizar en etanol da 20,0 gramos de ácido 7-etil-4-cumarin-1'-bromoacético de punto



de fusión 162-164°. Rendimiento 75% del valor teórico.

- c) 20,0 gramos de ácido 7-etil-4-cumarin-1'-bromoacético se suspenden en 100 cc de xileno y la mezcla se calienta hasta ebullición en el refrigerador por reflujo durante 24 horas. El ácido se disuelve, y se desprende anhídrido carbónico. Luego se enfría, con lo cual se separa por cristalización 7-etil-4-bromometilcumarina bruta. Tras recristalizar en alcohol se obtienen 14,0 gramos de punto de fusión 157-159°. Rendimiento 82% del valor teórico.
- 5.
- d) 14,0 gramos de 7-etil-4-bromometilcumarina se tratan con 100 cc de lejía potásica al 30% y la mezcla se calienta hasta ebullición. Luego se origina una solución clara, se enfría y se lleva a un pH de 1 bajo adición de hielo con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado se filtra y luego se extrae varias veces con solución de bicarbonato sódico. Los extractos se llevan a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado y el precipitado cristalino obtenido se filtra, la cristalización del mismo en éter-éter de petróleo da 4,3 gramos de ácido 6-etil-3-benzofuranacético de punto de fusión 75-76°. Rendimiento 40% del valor teórico.
- 10.
- 15.
- 20.
- e) 4,3 gramos de ácido 6-etil-3-benzofuranacético se reducen con 2,5 gramos de hidruro de litio y aluminio en 70 cc de éter. Se obtiene 4,0 gramos de 6-etil-3-benzofuranoetanol como aceite incoloro. Rendimiento cuantitativo.



f) Análogamente al Ejemplo 1 a) se obtiene a partir de 4,0 gramos de 6-etil-3-benzofuranoetanol, 4,2 gramos de éster 6-etil-3-benzofuranetílico el ácido acético como aceite incoloro. Rendimiento 86% del valor teórico.

5. g) Análogamente al Ejemplo 1 b) se trata 4,2 gramos de éster 6-etil-3-benzofuranetílico del ácido acético con 3,5 gramos de cloruro p-etoxibenzoílico y 5,0 gramos de tetracloruro de estaño. Se obtiene 6,2 gramos de éster 6-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetílico del ácido acético oleoso. Rendimiento 90% del valor teórico.

10. h) Análogamente al Ejemplo 1 c) se obtiene a partir de 6,2 gramos del éster de ácido acético precedente, 4,5 gramos de 6-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetanol bruto oleoso. Rendimiento 82% del valor teórico.

15. i) Análogamente al Ejemplo 1 d) se obtiene a partir de 4,5 gramos de 6-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetanol bruto, tras cristalización en éter, 3,0 gramos de éster 6-etil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetílico del ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 86-87°. Rendimiento 46% del valor teórico.

20. j) Análogamente al Ejemplo 1 f) se obtiene a partir de 2,7 gramos del éster del ácido p-toluensulfónico obtenido, mediante reacción con 27 cc de pirrolidina y transformación de la base bruta obtenida en su clorhidrato tras recristalización



en acetona, 1,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-etil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 192-193°. Rendimiento 43% del valor teórico.

- k) Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene a partir de 1,0
5. gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-etil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina, 0,6 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-etil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 163-164°. Rendimiento 62% del valor teórico.
10. Se obtiene a partir de 6,0 gramos de éster 6-metil-2-(p-etoxibenzoil)-3-benzofuranoetílico del ácido p-toluensulfónico (preparado análogamente a a) i i)), la dietilamina, y la base bruta que se transforma en un clorhidrato. Tras cristalización en acetona se obtiene 3,7 gramos de clorhidrato de
15. 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina de punto de fusión 185-187°, rendimiento 69% del valor teórico,
- a partir de 3,7 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina se
20. obtiene mediante reducción con diborano y tras cristalización en acetona-éter, 2,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-6-metil-3-benzofuranil]-etil]-dietilamina de punto de fusión 135-137°. Rendimiento 56% del valor teórico.



EJEMPLO 6

- 90 gramos de 5-cloro-3(2H)-benzofuranona se introducen en una solución de 90 gramos de éster etílico del ácido cianoacético en 150 cc de tolueno y se adiciona 3 cc de pirrolidina. Tras la disminución de la reacción exotérmica, la mezcla se calienta hasta ebullición bajo reflujo durante 24 horas, con lo cual el agua de destilación azeotrópica formada en la condensación, se elimina mediante un separador de agua. Tras finalizar la reacción se destila en vacío de tolueno y el éster etílico del ácido cianoacético en exceso. El residuo de destilación teñido de oscuro se hierve a reflujo durante 48 horas con una solución de 80 gramos de hidróxido sódico en 800 cc de etanol al 90%. Precipitan inicialmente cristales de 5-cloro-3-benzofuranoacetamida, que van de nuevo en solución en su mayor parte paulatinamente. A continuación se extrae el etanol en vacío y la mezcla que permanece se extrae con agua. Los extractos alcalinos filtrados se llevan a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado bajo refrigeración de hielo y se extrae con éter. Los extractos etéricos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El ácido 5-cloro-3-benzofuranoacético bruto que permanece produce tras cristalizar dos veces en metanol-agua, 31,5 gramos de cristales de punto de fusión 140-141°. Rendimiento 28% del valor teórico.
- 4,2 gramos de ácido 5-cloro-3-benzofuranacético se reducen con 3,0 gramos de hidruro de litio y aluminio. Se obtiene



3,15 gramos de 5-cloro-3-benzofuranoetanol como aceite. Rendimiento 80% del valor teórico. IR en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3590 \text{ cm}^{-1}$  OH.

11,2 gramos de 5-cloro-3-benzofuranoetanol se acetilan con 13,6 cc de anhídrido acético. Se obtiene 13,0 gramos de éster (5-cloro-3-benzofuranil)-etílico de ácido acético como aceite. Rendimiento 95% del valor teórico. IR en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1730 \text{ cm}^{-1}$  CO.

6,5 gramos del éster del ácido acético se hacen reaccionar con 7,2 gramos de cloruro p-etoxibenzoílico y 8,0 gramos de tetracloruro de estaño. El aceite obtenido produce en metanol 6,2 gramos de éster 2-[2-(p-etoxibencil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etílico del ácido acético de punto de fusión 118-119°. Rendimiento 29% del valor teórico.

3,2 gramos de éster 2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etílico del ácido acético se hidrolizan con 0,6 gramos de hidróxido sódico en 35 cc de etanol al 85%. Los cristales obtenidos tras el enfriado se filtran y recristalizan en alcohol-agua. Se obtiene 1,7 gramos de 2-(p-etoxibenzoil)-5-cloro-3-benzofuranoetanol de punto de fusión 120-121°. Rendimiento 60% del valor teórico.

A partir de 1,2 gramos de este alcohol se obtiene tras reacción con 2,0 gramos de sulfocloruro p-toluénico y cristalización en éter, 1,7 gramos de éster 2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etílico el ácido p-toluensulfónico



de punto de fusión 128-129°. Rendimiento 97% del valor teórico.

5. 1,7 gramos del éster de ácido p-toluensulfónico se hacen reaccionar con 10 cc de pirrolidina. Tras transformación de la base bruta aislada en su clorhidrato y cristalización en metanol-agua se obtiene 1,2 gramos del clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 188-190°. Rendimiento 88% del valor teórico.

10. Análogamente al Ejemplo 2 se transforma 1,2 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina en la base libre y ésta se reduce con 4,5 cc de hidrato de hidrazina. Se obtiene tras cristalización en acetona-agua, 1,0 gramos de clorhidrato de 1-[2-[2-(p-etoxibenzoil)-5-cloro-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina de punto de fusión 196-197°, Rendimiento 36% del valor teórico.
- 15.

#### EJEMPLO 7

20. a) 63,5 gramos de éster 2-(5-metil-3-benzofuranil)-etílico de ácido acético se hacen reaccionar con 61 gramos de cloruro p-isopropoxibenzoílico y 84 gramos de tetracloruro de estaño. Tras cristalización en metanol se obtiene 76 gramos de éster 2[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico de ácido acético de punto de fusión 81-82°. Rendimiento 70% del valor teórico.



5. b) 76 gramos de este éster de ácido acético se hidrolizan con 11 gramos de hidróxido sódico disuelto en 270 cc de etanol al 50%. Tras enfriado de la mezcla reaccional y tratamiento con agua se obtiene 66 gramos de 2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranoetanol cristalizado de punto de fusión 114-115°. Rendimiento 97% del valor teórico.
10. c) 66 gramos de 2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranetanol se hacen reaccionar con 122 gramos de sulfocloruro p-toluénico. Tras cristalización en éter se obtiene 79 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico de ácido p-toluensulfónico de punto de fusión 93-94°, Rendimiento 82% del valor teórico.
15. d) A partir de 6,0 gramos de este éster de ácido o-toluen-sulfónico y 30 cc de morfolina se obtiene la 4-[2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-morfolina. Su clorhidrato funde tras recrystalizar en acetona-éter a 220-222°. Rendimiento 5,0 gramos, 92% del valor teórico.
20. e) A partir de 9,0 gramos de éster del ácido p-toluensulfónico obtenido en c) y 45 cc de pirrolidina se obtiene la 1-[2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina. Su clorhidrato funde tras recrystalización en acetona-éter a 192-194°. Rendimiento 7,5 gramos, 96% del valor teórico.
- f) A partir de 5,0 gramos del éster del ácido p-toluensul-



fónico obtenido en c) y 25 cc de piperidina se obtiene la 1-[2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina. Su clorhidrato funde tras recrystalizar en acetona-éter a 207-208°. Rendimiento 3,88 gramos, 90% del valor teórico.

5. e) Análogamente al Ejemplo 2 se obtiene a partir de 5,0 gramos de 4-[2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-morfolina tras transformación en la base libre y reducción de la misma con 20 cc de hidrato de hidrazina, la 4-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-morfolina. Su clorhidrato funde tras crystalizar en acetona-éter a 199-200°. Rendimiento 3,6 gramos, 68% del valor teórico.

15. En forma análoga se obtiene a partir de 7,0 gramos de 1-[2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina tras reducción con 29 cc de hidrato de hidrazina, la 1-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-pirrolidina. Su clorhidrato funde tras recrystalizar en acetona-éter a 191-192°. Rendimiento 4,8 gramos, 65% del valor teórico.

20. A partir de 2,2 gramos de 1-[2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina, la 1-[2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etil]-piperidina. Su bisulfato funde tras recrystalizar en acetona a 171-172°. Rendimiento 1,9 gramos, 83% del valor teórico.



A partir de 2,5 gramos de éster 2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etílico del ácido p-toluensulfónico y 25 cc de di-n-propilamina tras cristalización en acetona-éter, se obtiene 1,1 gramos de clorhidrato de N,N-dipropil-  
5. -2-[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etilamina de punto de fusión 198-199°. Rendimiento 45% del valor teórico.

f) 1,0 gramos de clorhidrato de N,N-dipropil-2[2-(p-isopropoxibenzoil)-5-metil-3-benzofuranil]-etilamina se tratan  
10. con 4,5 cc de hidrato de hidrazina en 20 cc de dietilenglicol y 2,2 gramos de hidróxido potásico. Se obtiene tras cristalización en acetona, 0,78 gramos de clorhidrato de N,N-dipropil-  
-2-[2-(p-isopropoxibencil)-5-metil-3-benzofuranil]-etilamina de punto de fusión 163-164°. Rendimiento 80% del valor teórico.  
15.

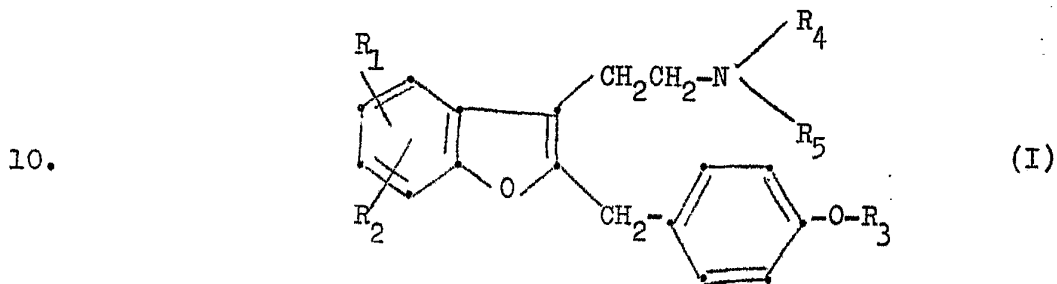
= . =



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

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

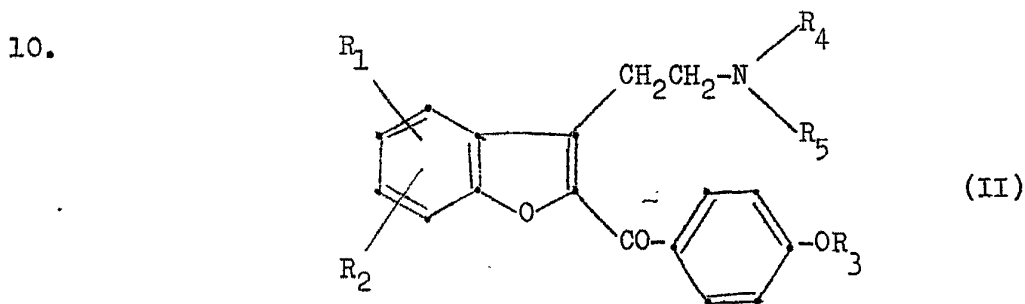


en la que

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 vez, 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 reduce mediante un hidruro complejo o mediante un hidrato de hidracina en presencia de hidroxidos alcalinos 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 ácido inorgánico u orgánico.

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



- 37 -

Según se describe y reivindica en la presente  
memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y  
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 de Septiembre de 1969

p.a.

P. P. **JAIÑE IGERN**

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ