

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(FRAN 4020/21-001)

10	ES	11	451289	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

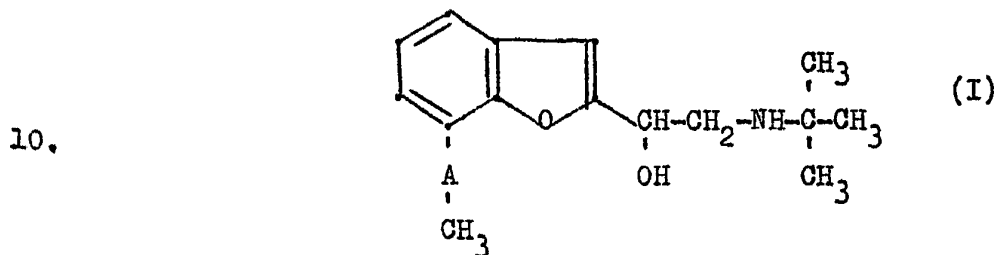
PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	Co7D	española nº 441.266
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BENZOFURANO"		
71 SOLICITANTE (S)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
72 INVENTOR (ES)		
Graham Alwyn Fothergill - John Mervyn Osbond - James Charles Wickens		
73 TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de benzofurano.

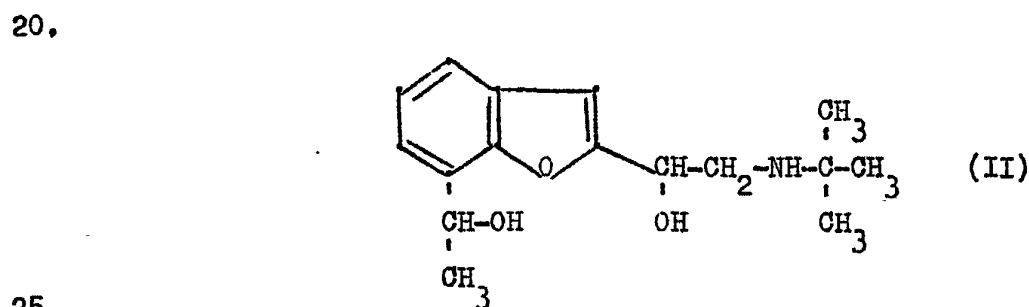
Los derivados de benzofurano proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general



en la que

A representa un grupo carbonílico, y sus sales de adición de ácido.

15. El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I y de sus sales de adición de ácido se caracteriza porque se oxida con un agente oxidante crómico un compuesto de la fórmula general



25. y porque, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.

La expresión "alcanoilo inferior" tal como se utiliza en esta descripción y en las reivindicaciones ad-

juntas, significa grupos alcanoílicos que contienen 7 átomos de carbono a lo sumo, como acetilo, propionilo, butinilo y similares, prefiriéndose el grupo acetílico. En la fórmula II el símbolo X representa, de preferencia, un

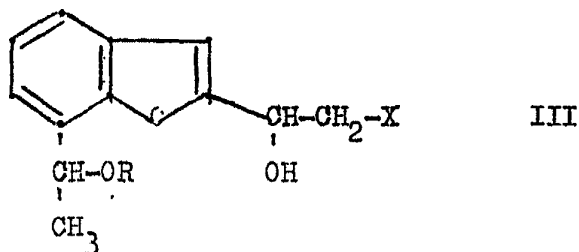
5. átomo de bromo.

La oxidación de un compuesto de la fórmula II se lleva a cabo convenientemente utilizando trióxido de cromo en un disolvente tal como piridina, ácido acético glacial, acetona, agua o similares o en una mezcla de dichos disolventes. La oxidación se lleva a cabo, de preferencia, en acetona acuosa utilizando trióxido de cromo/ácido sulfúrico. Una temperatura apropiada para esta oxidación es la comprendida entre alrededor de  $-20^{\circ}\text{C}$  y la temperatura del ambiente.

10.

15. Los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula general

20.



en donde

25.

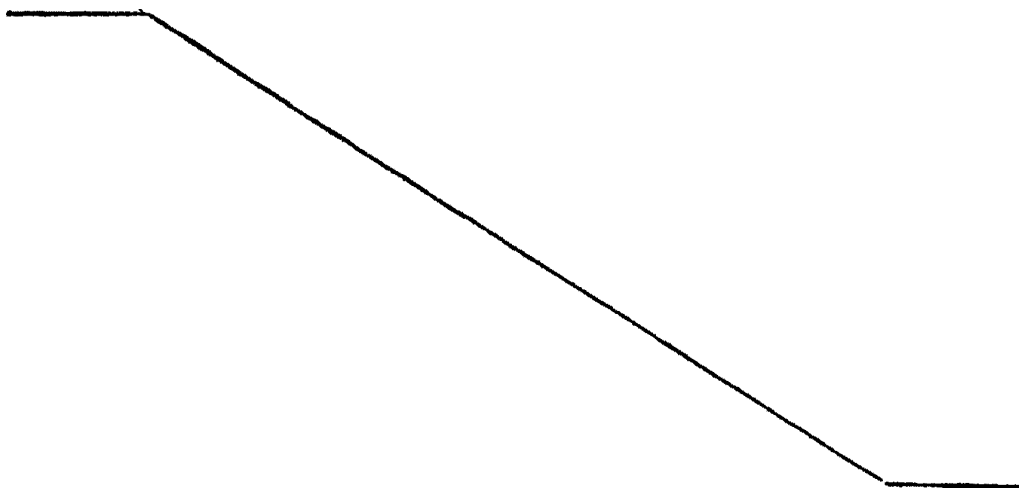
R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcanoílico inferior y

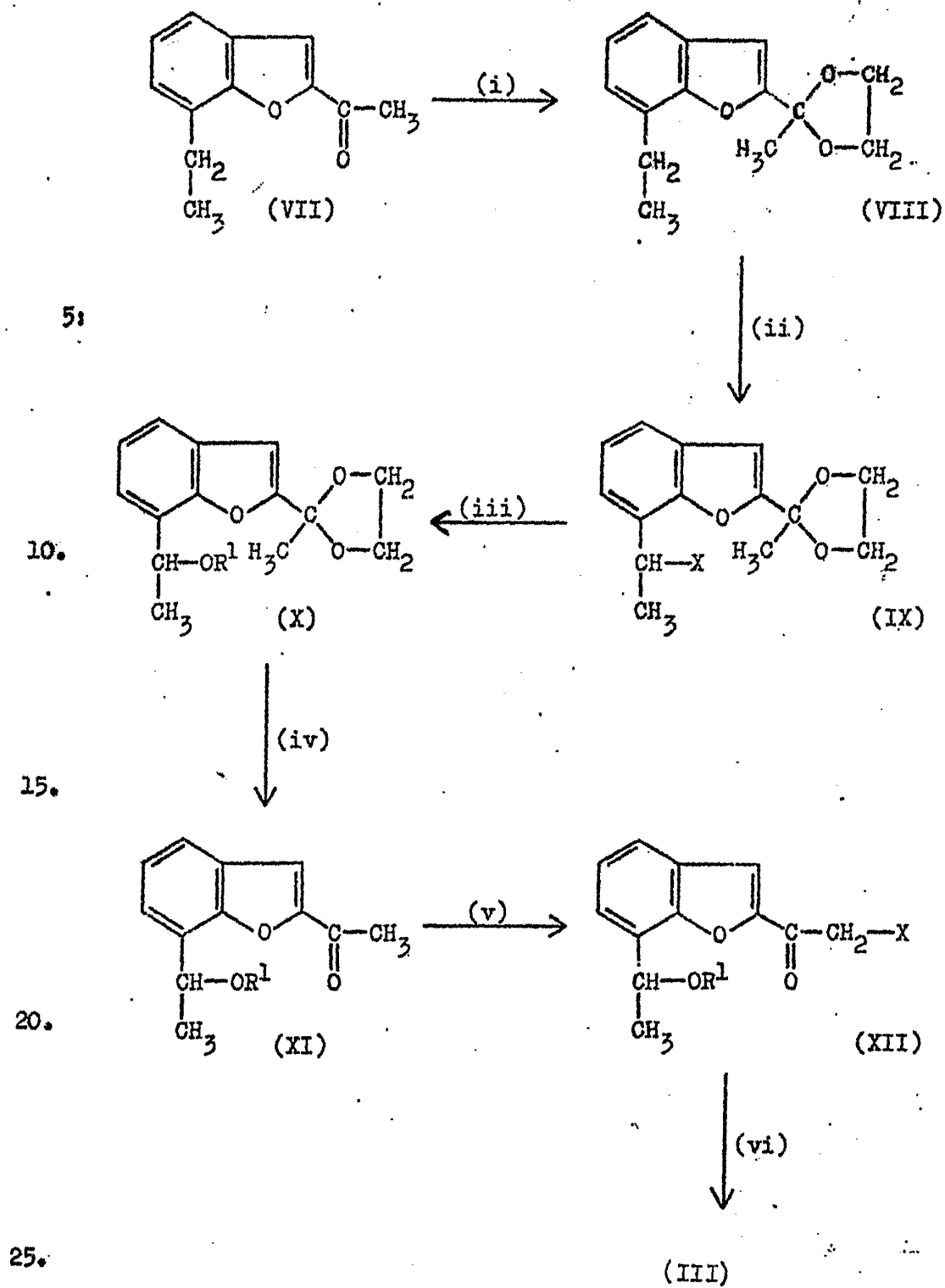
X representa un átomo de cloro o bromo,

con butilamina terciaria.

El tratamiento de un compuesto de la fórmula III

- con tercibutilamina puede llevarse a cabo convenientemente calentando un compuesto de la fórmula II con tercibutilamina en un disolvente orgánico inerte, de preferencia un disolvente polar tal como un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol, etc., acetonitrilo o dimetilformamida y similares, a una temperatura elevada, por ejemplo la temperatura de reflujo de la mezcla. El tratamiento puede llevarse a cabo, si se desea, en presencia de un agente aceptor de ácido, siendo los agentes aceptores de ácido apropiados, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino, como el carbonato sódico y las aminas orgánicas terciarias como la piridina y similares. Puede utilizarse un exceso de tercibutilamina y luego puede servir como el agente aceptor de ácido.
- 10.
15. Los materiales de partida de la fórmula III anterior pueden prepararse siguiendo el esquema reaccional siguiente en donde R y X tienen el significado antes indicado y R<sup>1</sup> es alcohol inferior.





- Con referencia al esquema reaccional anterior, en la etapa (i) se cataliza el compuesto de la fórmula VII utilizando etilenglicol en presencia de ácido para-toluensulfónico y en presencia de un disolvente orgánico inerte apropiado tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo tolueno) para obtener el etilencetal de la fórmula VIII. Luego se hace reaccionar este etilencetal en la etapa (ii) con N-(cloro o bromo)-succinimida, de preferencia N-bromosuccinimida en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo un hidrocarburo clorado tal como tetracloruro de carbono) para obtener el compuesto de la fórmula IX en donde, en la etapa (iii) se hace reaccionar, de preferencia in situ, con un ácido alcanoico inferior apropiado (por ejemplo ácido acético) en presencia del acilato de metal alcalino correspondiente (por ejemplo acetato sódico) para obtener un compuesto de la fórmula X. Luego se desacetiliza un compuesto de la fórmula X en la etapa (iv) utilizando un ácido sulfónico aromático apropiado (por ejemplo ácido benzensulfónico) en un disolvente cetónico (de preferencia cetona tal como acetona). El compuesto de la fórmula XI resultante se clora o broma subsiguientemente en la etapa (v) por medio de cloruro de sulfurilo, bromo en un disolvente orgánico inerte tal como un éter, bromuro cuproso en acetato de etilo/cloroformo o, de preferencia, tribromuro de trimetilfenilamonio en tetrahidrofurano para obtener una haloacetona de la fórmula XII. Luego se reduce una haloacetona de la fórmula XII con un borohidruro de metal alcalino en presencia de un alcohol
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

inferior (por ejemplo etanol) para obtener un material de partida deseado de la fórmula III en donde R representa un átomo de hidrógeno.

- Los compuestos de la fórmula I anterior pueden
5. convertirse en sales de adición de ácido mediante tratamiento con ácidos inorgánicos (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc.) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido malcico, ácido oxálico, ácido benzoico,
10. ácido paratoluensulfónico, etc.). Se proficieron las sales de adición de ácido aceptables en farmacia.

- Los derivados de benzofurano proporcionados por el presente invento (o sea, los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) poseen actividad de
15. bloqueo beta-adrenérgica.

- La actividad de bloqueo beta-adrenérgica de estos derivados de benzofurano puede demostrarse siguiendo procedimientos bien conocidos. En un procedimiento se administra a ratones, por vía intravenosa, 0,05 microgramos
20. de isoprenalina y el aumento de los latidos del corazón que así se produce se combate con la administración intraperitoneal de la sustancia que se prueba. La dosis de la sustancia de prueba requerida para reducir en el 50% el aumento de los latidos del corazón se registra
25. como la  $DP_{50}$ . Cuando se utiliza en calidad de sustancia de prueba en el procedimiento precedente el oxalato de hidrógeno de 7-(1'-hidroxiethyl)-alfa-(tercibutyleminometil)-2-benzofuranmetanol, que tiene una  $DL_{50}$  de 200-800 mg/kg. p.o. en el ratón, se registra una  $DP_{50}$  de 0,08 mg/kg.

Asimismo, el oxalato neutro de 7-acetil-alfa-(tercibutilaminoetil)-2-benzofuranmetanol, que tiene una  $DL_{50}$  de 200-800 mg/kg p.o. en el ratón, exhibe, en el procedimiento antes descrito, una  $DP_{50}$  de 0,20 mg/kg.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición aceptables en farmacia pueden utilizarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un material de vehículo orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral (por ejemplo oral) o parenteral. Ejemplos de estos materiales de vehículo son agua, gelatina, lactosa, almidones, goma arábiga, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, parafina y similares. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, gregoas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones). Los preparados farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tales como agentes conservadores, estabilizadores, emulgentes, humectantes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores.
- 10.
- 15.
- 20.

25. Las dosis con las que pueden administrarse a los seres humanos los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden variar según la condición de que se trata y de las indicaciones del facultativo. Sin embargo, por lo general se administrará cada día en una sola dosis o en dosis fraccionadas una cantidad comprendida entre 0,75 mg/kg de peso corporal a 1,25 mg/kg de peso corporal, de preferencia 1,0 mg/kg de

poso corporal.

EJEMPLO 1

- A una solución agitada de 1,7 g de 7-(1'-hidroxietil)-alfa-(tercibutilaminometil)-2-benzofuranmetanol en 20
5. cc de acetona a 25°C se le instila una solución de 3,2 cc de trióxido de cromo en ácido sulfúrico diluido (reactivo de Jones) preparado disolviendo 2,667 g de trióxido de cromo en una mezcla de 2,3 cc de ácido sulfúrico concentrado y 7,7 cc de agua. Al cabo de 5 minutos se adiciona 1 cc de
10. metanol seguido de 50 cc de agua. Luego se alcaliniza la mezcla con solución de hidróxido sódico diluida y se extrae dos veces con éter dietílico. Se lavan los extractos de éter dietílico combinados con agua y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separa por filtración el agente
15. de secado y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se disuelve el residuo en isopropanol y se trata con un exceso de ácido oxálico en isopropanol, lo que da el oxalato neutro cristalino de 7-acetil-alfa-(tercibutilaminometil)-2-benzofuranmetanol de punto de fusión 220°-221°C.

20. El 7-(1'-hidroxietil)-alfa-(tercibutilaminometil)-2-benzofuranmetanol utilizado como material de partida se prepara como sigue:

- Se hidrogena a la temperatura del ambiente y presión atmosférica una mezcla de 80,1 g de 2-acetil-5-bromo-25. -7-etilbenzofurano, 37,5 g de trietilamina y 5 g de carbón paladiado al 5% en 1300 cc de metanol hasta que se absorbe 1 equivalente molar de hidrógeno. Se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado hasta sequedad. Se disuelve el sólido residual en acetato de etilo, se lava la

solución resultante con agua y con salmuera y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Luego se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el filtrado bajo presión reducida. La cristalización del sólido residual en éter de petróleo (punto de ebullición 60°-80°C) da 48,7 g de 2-acetil-7-etilbenzofurano en forma de un sólido cristalino blanco de punto de fusión 59°-60°C.

10. Se calienta bajo reflujo, durante 12 horas, con separación azeotrópica de agua, una mezcla agitada de 50 g de 2-acetil-6-etilbenzofurano, 3,0 g de ácido paratoluen-sulfónico y 45,0 g de etilenglicol en 1200 cc de tolueno, Se lava sucesivamente la solución enfriada con solución diluida de hidróxido sódico, agua y salmuera y luego se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el filtrado hasta sequedad. La destilación bajo nitrógeno del aceite amarillo residual da 48,6 g de 7-etil-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-benzofurano de punto de ebullición 86°-88°C/0,05 mm de Hg.

20. Se adiciona 28,0 g de N-bromosuccinimida recristalizada a una solución de 32,5 g de 7-etil-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzofurano en 480 cc de tetracloruro de carbono. Se agita la suspensión resultante y se calienta bajo reflujo durante 12 horas. Se enfría la mezcla durante una noche a 0°C, se separa por filtración la succinimida precipitada y se evapora el filtrado a 30°C bajo presión reducida. Se obtiene así 7-(1'-bromoetil)-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzofurano bruto que se utiliza inmediatamente en la etapa siguiente. La estructura de este compo-

to se confirma mediante datos espectrales.

5. Se adicionan 60 g de acetato sódico anhidro a una solución de 43 g de 7-(1'-bromoetil)-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzofurano bruto en 600 cc de ácido acético glacial. Se calienta la mezcla agitada a 60°C durante 5 horas, se deja enfriar y luego se vierte en 6000 cc de agua. Se extrae el producto con éter dietílico, se lavan los extractos tres veces con agua y luego con salmuera y a continuación se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtiene así 7-(1'-acetoxietil)-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzofurano en forma de un aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin ulterior purificación.
10. Se disuelven unos 30 g de 7-(1'-acetoxietil)-2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)benzofurano en 200 cc de acetona y se adicionan 2 cc de una solución acuosa al 33% de ácido benzensulfónico a la solución obtenida. Se calienta la solución resultante bajo reflujo durante 3 horas, luego se enfría y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. Se disuelve el aceite residual en éter dietílico y se lava la solución con agua y con salmuera y luego se seca sobre sulfato sódico anhidro. A continuación se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el filtrado hasta sequedad bajo presión reducida. Se purifica el producto mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice seguido de cristalización en ciclohexano, lo que da 2-acetil-7-(1'-acetoxietil)benzofurano en forma de un sólido cristalino color crema de punto de fusión 82°-83°C.
- 15.
- 20.
- 25.

- Se adicionan 25,1 g de tribromuro de trimetilfenilamonio a 20<sup>o</sup>-25<sup>o</sup>C a una solución agitada de 16,4 g de 2-acetil-7-(1'-acetoxietil)benzofurano en 250 cc de tetrahidrofurano seco. Se agita la solución resultante durante 6 horas para completar la precipitación de monobromuro de trimetilfenilamonio. Se vierte la mezcla en 1000 cc de agua a la que se adiciona cloruro sódico hasta saturación. Se extrae el producto con éter dietílico, se lavan los extractos combinados de éter dietílico con agua y con salmuera y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el filtrado hasta sequedad. La cristalización del sólido residual en éter dietílico da 8,7 g de 7-(1'-acetoxietil)-2-bromoacetilbenzofurano en forma de cristales de color amarillo claro de punto de fusión 86<sup>o</sup>-88<sup>o</sup>C.
- 5.
- 10.
- 15.

- A una solución agitada de 1,625 g de 7-(1'-acetoxietil)-2-bromoacetilbenzofurano en 50 cc de metanol se adiciona cloruro de hidrógeno metanólico hasta pH 4 y luego 0,375 g de cianoborohidruro sódico. Se agita la mezcla durante 18 horas a 20<sup>o</sup>-25<sup>o</sup>C, luego se adicionan 50 cc de agua y se separa por evaporación el metanol bajo presión reducida. Se extrae con éter dietílico el 7-(1'-acetoxietil)-2-(1'-hidroxi-2-bromoetil)benzofurano, se lava el extracto de éter dietílico con agua y con salmuera y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se separa por filtración el sulfato sódico y se evapora el filtrado bajo presión reducida lo que da la bromohidrina antes referida en forma de un aceite oscuro que se utiliza sin ulterior purificación en el procedimiento.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 2

En la forma usual se preparan pastillas conteniendo los ingredientes siguientes:

5.	7-(1'-hidroxietil)-alfa-(tercibutil-amino-metil)-2-benzofuranmetanol	45,60 mg
	Lactosa	116,54 mg
	Almidón de maíz	78,00 mg
	Talco	8,00 mg
	Estearato de magnesio	<u>1,86 mg</u>
10.	Poso por pastilla	250,00 mg

EJEMPLO 3

En la forma usual se prepara una ampolla conteniendo los ingredientes siguientes:

15.	7-(1'-hidroxietil)-alfa-(tercibutil-amino-metil)-2-benzofuranmetanol	5,697 mg
	Fosfato de hidrógeno disódico	2,550 mg
	Monohidrato de ácido cítrico	8,405 mg
	Agua hasta	5,000 cc

= . =

20. REIVINDICACIONES

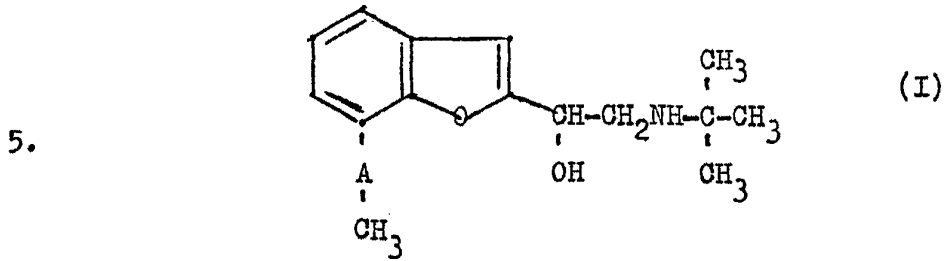
Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente de invención nº 441.266 depositada el 25.9.75

25.

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

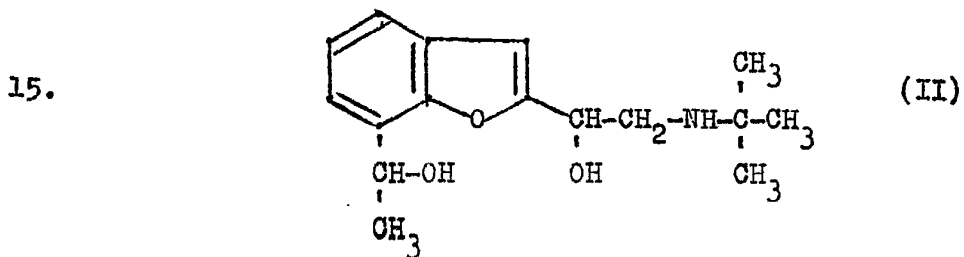
---

*107*



on la que

A representa un grupo carbonílico,  
 y sus sales de adición de ácido,  
 10. caracterizado porque se oxida con un agente oxidante crómico  
 co un compuesto de la fórmula general



y porque, si se desea, se convierte un compuesto de la fórmula I obtenido en una sal de adición de ácido.  
 20.

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

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.  
 25.

Madrid, a 27 SET. 1976

P. S.

JAIMÉ ISERN  
P. P.

mpc.

Firmado: JOSE F. NIETO

