

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

5 OCT. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta,

11	NUMERO	458.818
21	FECHA DE PRESENTACION	16.5.77

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	7741/76		17 de Junio de 1976		SUIZA
	14929/76		26 de noviembre de 1976		SUIZA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D AGAK		

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE DERIVADOS DE BENZOFURANO.

71	SOLICITANTE (S)
	SANDOZ A.G.

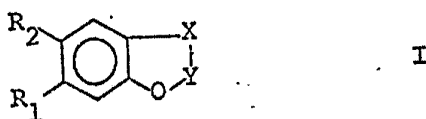
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Annemarie Closse, Dr. Walter Haefliger, Dr. Daniel Hauser.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I

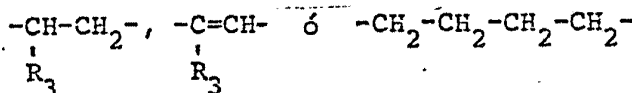


en donde  $R_1$  es un grupo alquilo ramificado conteniendo de 3 a 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo conteniendo de 3 a 8 átomos de carbono o un grupo fenilo,

$R_2$  es hidrógeno, metilo, flúor, cloro, bromo o yodo,

X-Y es un grupo

10



y  $R_3$  es hidrógeno o un grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,

con la condición de que cuando  $R_2$  es hidrógeno y X-Y es  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , entonces  $R_1$  no puede significar el grupo fenilo, y

15

cuando  $R_2$  es hidrógeno y X-Y es  $-\underset{\substack{| \\ \text{CH}_3}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ ,

entonces  $R_1$  no puede significar el grupo  
4-metil-pentilo,

y con procedimientos para la producción de los mismos.

$R_1$  como grupo alquilo ramificado contiene  
5 preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono.  $R_1$  como  
grupo cicloalquilo significa preferentemente el grupo  
ciclopentilo o ciclohexilo, particularmente el grupo  
ciclohexilo.

$R_2$  significa preferentemente un átomo de  
10 halógeno o el grupo metilo.  $R_2$  como átomo de halógeno  
significa preferentemente cloro.

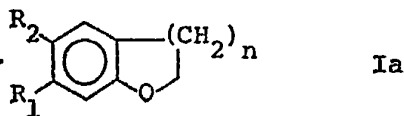
X-Y significa preferentemente  $\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$

ó  $\begin{array}{c} -\text{C}=\text{CH}- \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$ .

$R_3$  como grupo alquilo significa preferente-  
15 mente el grupo metilo.  $R_3$  significa preferentemente  
hidrógeno o metilo.

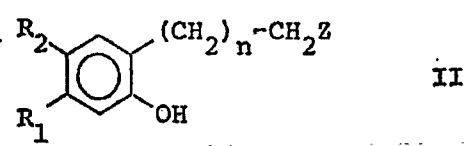
De acuerdo con la invención se obtienen

a) compuestos de fórmula Ia



en donde n es 1 ó 3,

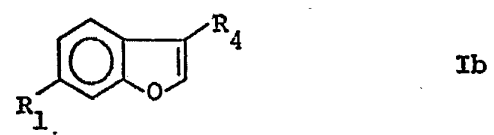
mediante ciclización de compuestos de fórmula II



en donde Z es un grupo que puede separarse fácilmente como HZ con el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo fenólico,

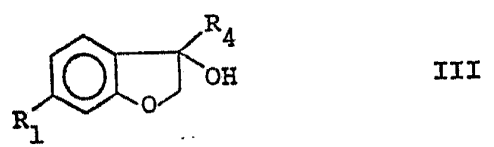
5

b) compuestos de fórmula Ib

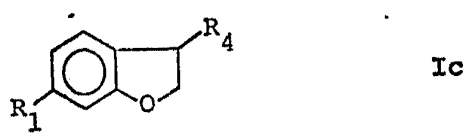


en donde R<sub>4</sub> es un grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,

mediante deshidratación de compuestos de fórmula III

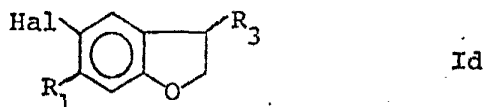


10 c) compuestos de fórmula Ic



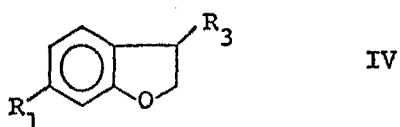
mediante hidrogenación de compuestos de fórmula Ib,

d) compuestos de fórmula Id

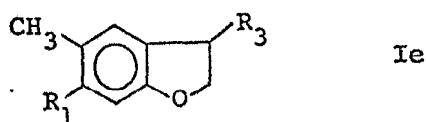


en donde Hal es F, Cl, Br o I,

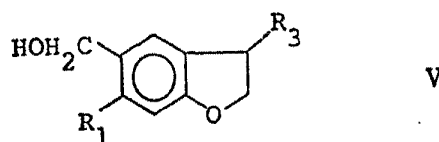
mediante halogenación de compuestos de fórmula IV



5 e) compuestos de fórmula Ie

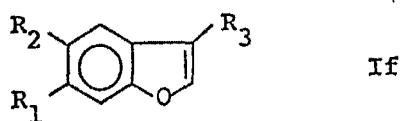


mediante reducción de un compuesto de fórmula V



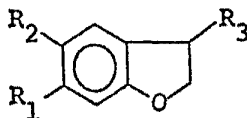
ó

f) compuestos de fórmula If



mediante deshidrogenación de compuestos de fórmula

VI

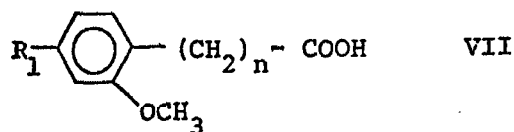


VI

En el procedimiento a) se efectúa la ciclización en presencia de una base, preferentemente una base terciaria de nitrógeno o acetato de sodio. Como bases terciarias de nitrógeno pueden emplearse, por ej. piridina, trietilamina y preferentemente 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno. La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, facultativamente en un exceso de la base orgánica terciaria, a temperaturas entre 20° y 100°C. Como disolvente se emplea preferentemente cloruro de metileno, cuando se emplea acetato de sodio entonces preferentemente etanol.

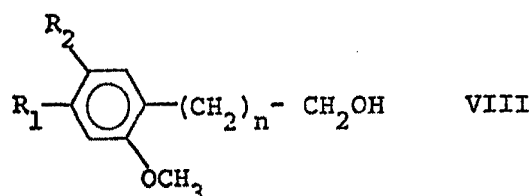
Como grupo Z que puede separarse fácilmente son adecuados, por ej. los átomos de halógeno Cl, Br ó I, particularmente Br.

Los compuestos de fórmula II, desconocidos hasta ahora y empleados como material de partida, pueden producirse, por ejemplo, reduciendo compuestos de fórmula VII



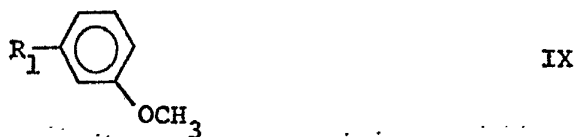
facultativamente después de la previa esterificación y halogenación o metilación [tal como se describe en el procedimiento d) ó e)] en forma de por sí conocida (por ejemplo con  $\text{LiAlH}_4$  o diborano) a compuestos de

5 fórmula VIII

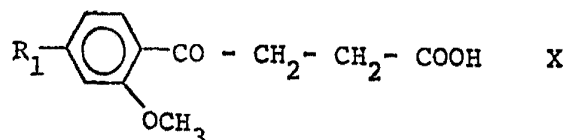


e introduciendo el radical Z en los compuestos últimamente citados, igualmente en forma de por sí conocida (por ejemplo con  $\text{Br}_3\text{B}$ ) con la conversión simultánea del grupo metoxi en un grupo hidroxilo.

10 Los compuestos de fórmula VII, en donde  $n = 3$ , también son nuevos y pueden producirse, por ejemplo, reaccionando un compuesto de fórmula IX



con anhídrido de ácido succínico para obtener un compuesto de fórmula X



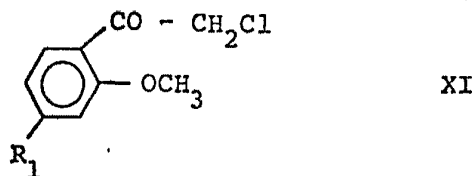
reduciendo a continuación en forma de por sí conocida (por ej. con  $\text{BH}_4\text{Na}$ ) el grupo ceto a un grupo hidroxilo y finalmente hidrogenando, igualmente en forma de por sí conocida, el compuesto resultante para obtener un compuesto de fórmula VII (en donde  $n = 3$ ).

La deshidratación de acuerdo con el procedimiento b) pueden efectuarse de acuerdo con métodos de por sí conocidos, en parte mediante la simple acidificación del compuesto hidroxilo o por ejemplo, en presencia de cantidades catalíticas de un ácido fuerte tal como el ácido p-toluenosulfónico. Esta reacción se efectúa en un disolvente orgánico inerte tal como benceno o tolueno. Para la separación completa del agua se calienta a temperaturas hasta la temperatura de ebullición.

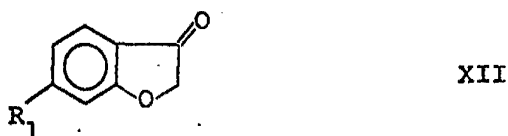
Los productos de partida de fórmula III pueden producirse, por ejemplo,

a) reaccionando un compuesto de fórmula IX

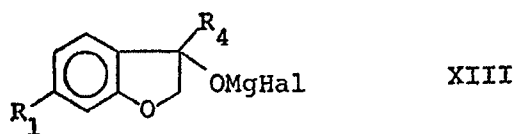
de acuerdo con Friedel-Crafts con cloruro de cloroacetilo para obtener un compuesto de fórmula XI



- b) separando el grupo metilo de un compuesto de fórmula XI con  $\text{Br}_3\text{B}$  y a continuación ciclizando el compuesto resultante en presencia de acetato de sodio a temperatura elevada para obtener un compuesto de fórmula XII



- c) convirtiendo el compuesto de fórmula XII con un reactivo de Grignard  $\text{R}_4\text{MgHal}$  de acuerdo con métodos de por sí conocidos en un compuesto de fórmula XIII



- d) hidrolizando el compuesto de fórmula XIII

de acuerdo con métodos de por sí conocidos, por ej. vertiendo la solución etérea sobre agua de hielo. En esta hidrólisis puede obtenerse ya el compuesto Ib, aparte del compuesto III, particularmente cuando se acidifica.

La hidrogenación de acuerdo con el procedimiento c) puede efectuarse de acuerdo con métodos de por sí conocidos para la hidrogenación de benzofuranos a 2,3-dihidrobenzofuranos. El compuesto de fórmula Ib se hidrogena preferentemente en presencia de un catalizador de metal noble. Como catalizador se emplea preferentemente paladio sobre carbón. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte tal como acetato de etilo o un alcohol inferior a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción, a presión normal o a un ligero exceso de presión.

La halogenación de acuerdo con el procedimiento d) pueden llevarse a cabo de acuerdo con métodos de por sí conocidos. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IV puede clorarse o bromarse con cloruro o bromuro de sulfurilo, preferentemente en presencia de gel de sílice, o con gas de cloro o bromo en presencia

de catalizadores de Friedel-Crafts. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte, por ej. cloruro de metileno, a temperaturas entre 0°C y la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

5                    Para la yodación puede emplearse  $\text{ClI}$  en presencia de un ácido, por ej.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ .

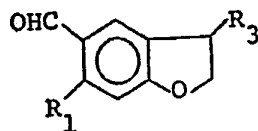
                  Para la fluoración se nitrán los compuestos de fórmula IV, por ej. con  $\text{NO}_3\text{H}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperaturas entre -20°C y +50°C, a continuación se reducen los  
10                    compuestos 5-nitro resultantes a los compuestos 5-amino correspondientes, por ej. mediante hidrogenación catalítica en presencia de Pd. Los compuestos amino se convierten luego en los fluoruros de acuerdo con la reacción de Schiemann, llevándose a cabo primero una  
15                    diazotación en presencia de boratos de flúor, y a continuación los fluoroboratos de diazonio resultantes se calientan hasta descomposición.

                  La hidrogenación de acuerdo con el procedimiento e) se efectúa en presencia de un catalizador de  
20                    metal noble, preferentemente Pd sobre carbón, de acuerdo con métodos de por sí conocidos. La hidrogenación se efectúa en un disolvente inerte tal como un alcohol inferior o acetato de etilo. Es preferible usar un

**POOR  
QUALITY**

ligeramente exceso de presión (aprox. 4 atmósferas).

Los compuestos de fórmula V, empleados como material inicial, pueden producirse, por ejemplo, mediante formilación de compuestos de fórmula IV, por  
 5 ej. con éter metílico de diclorometilo, y reducción de los compuestos resultantes de fórmula XIV



XIV

por ej. con  $\text{BH}_4\text{Na}$ , para obtener los compuestos de fórmula V.

La deshidrogenación de acuerdo con el procedimiento f) se efectúa en presencia de un agente de deshidrogenación de acuerdo con métodos de por sí conocidos. Como agente de deshidrogenación pueden usarse, por ejemplo, paladio sobre carbón, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona o cloranilo. La reacción se  
 10 efectúa preferentemente en un disolvente inerte tal como dioxano, ácido acético, tolueno o p-cimol, a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción.

En cuanto no se describa la producción de los compuestos de partida, éstos son conocidos o pueden  
 20 producirse de acuerdo con procedimientos de por sí cono-

cidos o en forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula I se caracterizan por una variedad de efectos en los ensayos farmacológicos y, por lo tanto, pueden ser usados como medicamentos. Así, los compuestos exhiben particularmente efectos antiflogísticos, analgésicos y antipiréticos en ensayos con animales.

Debido a sus propiedades antiflogísticas, los compuestos pueden emplearse para la inhibición de la exudación en el caso de inflamaciones o edemas.

Debido a su efecto analgésico, los compuestos pueden usarse en el tratamiento de dolores de orígenes diversos.

Finalmente, los compuestos también son adecuados como inhibidores de la agregación de plaquetas sanguíneas, por ej. para el tratamiento de la trombosis.

La invención también incluye medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I. Estos medicamentos, por ejemplo una solución o una tableta, pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos empleando los soportes y adyuvantes usuales.

Todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1: 5-Cloro-6-ciclohexil-2,3-dihidro-benzofurano  
[procedimiento a)]

1,84 cc de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-  
5-eno se añaden a 0° a 4,4 g de 1-bromo-2-(5-cloro-4-  
5 ciclohexil-2-hidroxifenil)etano en 100 cc de cloruro de  
metileno. Después de agitar a 22° durante 2 horas, se  
concentra largamente mediante evaporación y el residuo  
se cromatografía sobre 60 g de gel de sílice. El pro-  
ducto eluído con cloruro de metileno se destila en un  
10 tubo abombado (de Carius). A 140°/0,1 mm destila el  
5-cloro-6-ciclohexil-2,3-dihidro-benzofurano, puro. P.  
F. 84-85°.

Especto de RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,1 - 1,9 (1OH), 2,94 b (1H),  
3,11 t (2H), 4,51 t (2H), 6,7 s (1H), 7,1 s (1H).

15 El 1-bromo-2-(5-cloro-4-ciclohexil-2-  
hidroxifenil)-etano, empleado como material de partida,  
se produce como sigue:

a) Ester metílico del ácido (4-ciclohexil-2-metoxi-  
fenil)-acético

20 Una solución de 20 g de ácido (4-ciclohexil-  
2-metoxifenil)-acético en 200 cc de metanol seco  
se satura con gas de ClH a 0°. Después de reposar

a 22° durante 18 horas, se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía sobre 500 g de gel de sílice. Con cloruro de metileno se eluye un producto homogéneo.

5 b) Ester metílico del ácido (5-cloro-4-ciclohexil-2-metoxifenil)-acético

El éster metílico del ácido (4-ciclohexil-2-metoxifenil)-acético, obtenido en la sección precedente, se disuelve en 500 cc de cloruro de metileno y se le añade 5,5 cc de cloruro de sulfurilo y 200 mg de gel de sílice. Después de agitar a 22° durante 60 horas, se evapora largamente y el residuo se cromatografía sobre 300 g de gel de sílice. Con cloruro de metileno se eluye un producto homogéneo.

15 c) 2-(5-Cloro-4-ciclohexil-2-metoxifenil)-etanol

7 g de  $\text{LiAlH}_4$  se añaden, en porciones, a 0°, a 16 g de éster metílico del ácido (5-cloro-4-ciclohexil-2-metoxifenil)-acético en 350 cc de tetrahidrofurano seco bajo una atmósfera de gas inerte. Luego se agita a 22° durante 18 horas. Con el fin de destruir el exceso de  $\text{LiAlH}_4$ , se añaden cuidadosamente, por gotas, 20 cc de acetato

de etilo. Luego se vierte sobre una solución de  $\text{ClNH}_4$  en agua de hielo, se acidifica con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  2 normal y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran. El residuo se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice. El producto eluido con cloruro de metileno se destila en un tubo de Carius. P.F. 78-79°.

10 d) 1-Bromo-2-(5-cloro-4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-etano

20 cc de tribromuro de boro se añaden lentamente, con agitación, a 11 g de 2-(5-cloro-4-ciclohexil-2-metoxifenil)-etanol en 300 cc de cloruro de metileno seco a 0°. Luego se agita a 15 22° durante 5 horas más. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua de hielo y se extra tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran. El residuo se cromatografía sobre 200 g de 20 gel de sílice. Con cloruro de metileno se eluye 1-bromo-2-(5-cloro-4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-etano. P.F. 77-78°.

Procediendo en forma análoga y mediante ciclización a partir de los compuestos de fórmula II correspondientes se obtienen los compuestos siguientes:

5 EJEMPLO 2: 6-Ciclohexil-2,3-dihidro-benzofurano

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,1 - 2,1 (10H),  
2,45 b (1H), 3,16 t (J = 9Hz, 2H), 4,55 t (J = 9Hz, 2H),  
6,6 - 7,2 (3H).

El 1-bromo-2-(4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-  
10 etano, empleado como material de partida, se produce  
mediante reducción de ácido (4-ciclohexil-2-metoxifenil)-  
acético con diborano y subsiguiente reacción con  $\text{Br}_3\text{B}$ .

EJEMPLO 3: 6-Ciclohexil-2,3-dihidro-5-metil-benzofurano

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 - 1,9 (10H),  
15 2,23 s (3H), 2,64 b (1H), 3,11 t (2H), 4,49 t (2H),  
6,66 s (1H), 6,93 s (1H).

El 1-bromo-2-(4-ciclohexil-2-hidroxi-5-  
metilfenil)-etano, empleado como material de partida,  
se produce como sigue:

20 Se reacciona ácido (4-ciclohexil-2-metoxi-  
fenil)-acético con éter metílico de 1,1-diclorometilo,

el compuesto 5-formílico resultante se reduce con  $BH_4Na$  al derivado 5-hidroximetílico correspondiente, luego se hidrogena al compuesto 5-metílico y a continuación se trata con diborano y luego con  $Br_3B$  tal como se describe en el ejemplo precedente.

EJEMPLO 4: 5-Cloro-2,3-dihidro-6-fenil-benzofurano

Espectro de RMN ( $CDCl_3$ ): 3,17 t (2H), 4,54 t (2H), 6,69 s (1H), 7,19 s (1H), 7,33 (5H).

El material de partida se produce en forma análoga a la descrita en los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 5: 2,3-Dihidro-5-metil-6-fenil-benzofurano

Espectro de RMN ( $CDCl_3$ ): 2,15 s (3H), 3,19 t (2H), 4,54 t (2H), 6,65 s (1H), 7,05 s (1H), 7,3 (5H).

El material de partida se produce en forma análoga a la descrita en los ejemplos precedentes.

EJEMPLO 6: 7-Cloro-8-ciclohexilo-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepina

Espectro de RMN ( $CDCl_3$ ): 1,2 - 2,0 (14H), 2,65 - 3,1 m (3H), 3,96 t (2H), 6,86 s (1H), 7,06 s (1H).

El 1-bromo-4-(5-cloro-4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-butano, empleado como material de partida, se produce como sigue:

a) Acido 4-oxo-4-(4-ciclohexil-2-metoxifenil)-butírico

5                   70 g de  $\text{Cl}_3\text{Al}$  se añaden a  $-5^\circ$ , con agitación,  
a 47,5 g de m-ciclohexilanol, 26,5 g de anhídrido  
de ácido succínico, 250 cc de tetracloroetano y  
62,5 cc de nitrobenceno, tan lentamente que la tem-  
peratura no suba a más de  $-5^\circ$ . Luego se agita a  
10                   22° durante 72 horas. A la solución de la reacción  
se le añade lentamente, en frío, ácido clorhídrico  
2 normal, hasta que ya no puede observarse reacción  
alguna, y a continuación se extrae dos veces con  
cloruro de metileno. Las fases orgánicas se extraen  
15                   con NaOH 2 normal. El extracto alcalino se acidi-  
fica y se extrae tres veces con acetato de etilo.  
Las fases de acetato de etilo se lavan dos veces  
con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran me-  
diante evaporación. El residuo se cristaliza dos  
20                   veces de cloruro de metileno/hexano. P.F. 130-131°.  
Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,1 - 2,0 b (1OH), 2,50 b  
(1H), 2,69 t (J = 7Hz, 2H), 3,27 t (J = 7Hz, 2H),

3,9 s (3H), 6,75 s (1H), 6,8 d (J = 8Hz, 1H), 7,7 d (J = 8Hz, 1H).

b) Acido 4-hidroxi-4-(4-ciclohexil-2-metoxifenil)-butírico

5                    1,06 g de  $\text{BH}_4\text{Na}$  en 90 cc de dioxano/agua  
(1 : 1) se añaden, por gotas, a temperatura ambiente  
con agitación, a 1,16 g de ácido 4-oxo-4-(4-ciclo-  
hexil-2-metoxifenil)-butírico en 200 cc de dioxano/  
agua (1 : 1). Se deja reposar a 22° durante 5 horas  
10 y luego se acidifica con  $\text{SO}_4\text{H}_2$  2 normal hasta un  
pH de 2. La mayor parte del dioxano se elimina en  
un evaporador rotatorio y la solución acuosa se  
extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases  
orgánicas se lavan una vez con agua, se secan sobre  
15  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran. El residuo se recristaliza  
dos veces de éter/éter de petróleo. P.F. 105-106°.  
Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 - 2,6 b (15 H), 3,83 s  
(3H), 4,89 t (J = 6Hz, 1H), 6,71 s (1H), 6,78 d  
(J = 8Hz, 1H), 7,18 d (J = 8Hz, 1H).

20 c) Acido 4-(4-ciclohexil-2-metoxifenil)-butírico

1 g de ácido 4-hidroxi-4-(4-ciclohexil-2-  
metoxifenil)-butírico se disuelve en 20 cc de  
acetato de etilo y se hidrogena en presencia de

100 mg de Pd. sobre carbón (al 10%). Una vez finalizada la absorción de hidrógeno, se filtra. El filtrado se concentra mediante evaporación y el residuo se recrystaliza de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /pentano. P.F. 104-5 105°.

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,1 - 2,8 b (17H), 3,80 s (3H), 6,60 - 7,10 (3H).

d) Ester metílico del ácido 4-(5-cloro-4-ciclohexil-2-metoxifenil)-butírico

10 7,8 g de ácido 4-(4-ciclohexil-2-metoxifenil)-butírico se disuelven en 700 cc de metanol anhidro y se satura con gas de  $\text{Cl}_2$  mientras se enfría. Después de 48 horas en ausencia de humedad, se concentra mediante evaporación en un vacío y el  
15 residuo se disuelve en 400 cc de cloruro de metileno. Se añaden 2,4 cc de cloruro de sulfurilo y 500 mg de gel de sílice mientras se agita y se enfría. Después de agitar a 20° durante 18 horas, se filtra y el residuo se evapora hasta sequedad.

20 e) 4-(5-Cloro-4-ciclohexil-2-metoxifenil)-butan-1-ol

4 g de  $\text{LiAlH}_4$  se añaden, en porciones, a 0°, a 8,6 g de éster metílico del ácido 4-(5-cloro-4-

ciclohexil-2-metoxifenil)-butírico en 300 cc de tetrahidrofurano anhidro, con agitación y en una atmósfera de gas inerte. Después de 24 horas a 20°, se vierte sobre solución de  $\text{ClNH}_4$  fría como el hielo. Luego se acidifica a un pH de 3 y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan una vez con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran. El residuo se destila a 170°/0,5 mm.

f) 1-Bromo-4-(5-cloro-4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-butano

1,7 cc de bromo se añaden, por gotas, a 0°, a 10,23 g de trifenilfosfito en éter anhidro. Después de 10 minutos, el precipitado se filtra, se lava con éter, se seca, se disuelve en cloruro de metileno y se le añade, por gotas, a 0°, una solución de 4,5 g de 4-(5-cloro-4-ciclohexil-2-metoxifenil)-butan-1-ol y 2,64 g de piridina en cloruro de metileno. Después de agitar a 20° durante 18 horas, se concentra mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre 150 g de gel de sílice. El producto eluido con tolueno se disuelve en 150 cc de cloruro de metileno y se le añade lentamente, a 0° y con agitación, 10 cc de  $\text{Br}_3\text{B}$ . Después de

agitar a 20° durante 2 horas, se vierte sobre agua de hielo y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan una vez con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran, con lo cual se obtiene el compuesto del título.

EJEMPLO 7: 7-Cloro-2,3,4,5-tetrahidro-8-fenil-1-benzoxepina

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,5 - 2,1 (4H), 2,80 (2H), 4,01 (2H), 6,98 s (1H), 7,21 s (1H), 7,39 (5H). P.F. 69-70°.

El 1-bromo-4-(5-cloro-2-hidroxi-4-bifenil)-butano, empleado como material de partida, se produce en forma análoga al 1-bromo-4-(5-cloro-4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-butano a partir de 3-metoxibifenilo.

EJEMPLO 8: 6-Ciclohexil-3-metil-benzofurano  
[procedimiento b)]

14,4 g de limaduras de magnesio se suspenden en 500 cc de éter (absoluto), se añaden 20 mg de yodo y se produce el reactivo de Grignard mediante la lenta adición, por gotas, de 36,6 cc de yoduro de metilo. Después de 60 minutos, se añade, por gotas,

una solución etérea de 40 g de 6-ciclohexil-2,3-dihidrobenzofuran-3-ona y se agita a 22° durante 48 horas. Luego se hierve al reflujo durante 2 horas, la mezcla de la reacción se vierte sobre agua de hielo, se acidifica ligeramente y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran mediante evaporación. El residuo se cromatografía sobre 1 kg de gel de sílice. El producto eluido con tolueno se destila en un tubo de Carius a 130°C/0,1 mm.

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,1-2,1 (1OH), 2,20 s (3H), aprox. 2,6 (1H), 7,05-7,43 (4H).

La 6-ciclohexil-2,3-dihidro-benzofuran-3-ona, empleada como producto de partida, puede producirse como sigue:

50 g de ciclohexilanol se disuelven en 500 cc de cloruro de metileno absoluto, se enfría hasta 0°C y se añaden 42,5 g de tricloruro de aluminio. Se añaden, por gotas, 41,8 g de cloruro de cloroacetilo, mientras se agita bien, y después de 5 horas se añaden otros 42,5 g de tricloruro de aluminio. La mezcla de la reacción se deja calentar hasta 20° y se agita durante otras 25 horas. Se vierte sobre hielo y se extrae

tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran. El residuo aceitoso se disuelve en 500 cc de cloruro de metileno absoluto, se enfría hasta  $-15^\circ$  y se añaden 30 cc de tribromuro de boro. Luego se agita a  $22^\circ$  durante 3 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua de hielo y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan con agua, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran. El residuo aceitoso y 50,0 g de acetato de sodio en 600 cc de etanol se hierven al reflujo y se agitan durante 25 horas. Después de enfriar, se separa el disolvente, se reparte entre agua y acetato de etilo y se extrae tres veces con agua. Las fases de agua se extraen nuevamente con acetato de etilo, las fases orgánicas se combinan, se secan sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentran. El residuo se cromatografía sobre 1,5 kg de gel de sílice. Con tolueno se eluye 6-ciclohexil-2,3-dihidrobencofuran-3-ona. Después de recrystalizar de un poco de hexano, ésta tiene un P.F. de  $47-50^\circ\text{C}$ .

-----  
-----  
-----

EJEMPLO 9: 6-Ciclohexil-2,3-dihidro-3-metil-benzofurano  
[procedimiento c)]

9,2 g de 6-ciclohexil-3-metil-benzofurano se disuelven en 140 cc de acetato de etilo y se hidrogena en presencia de paladio (al 10% sobre carbón activo). Después de 5 horas, se filtra y se concentra. Mediante destilación en un tubo de Carius a 120°C/0,1 mm, se obtiene 6-ciclohexil-2,3-dihidro-3-metil-benzofurano aceitoso. Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,0-2,0 (13H), aprox. 2,43 (1H), 3,48 (1H), 4,03 t (1H), 4,64 t (1H), 6,64-7,20 (3H).

EJEMPLO 10: 5-Cloro-6-ciclohexil-2,3-dihidro-3-metil-benzofurano  
[procedimiento d)]

6,2 g de 6-ciclohexil-2,3-dihidro-3-metil-benzofurano se disuelven en 350 cc de cloruro de metileno y se añaden 200 mg de gel de sílice y 2,32 g de cloruro de sulfurilo. Después de agitar a 22° durante 25 horas, se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se destila en un tubo de Carius a 140°/0,1 mm.

EJEMPLO 11: 6-Ciclohexil-2,3-dihidro-5-metil-benzofurano  
[procedimiento e)]

2 g de 6-ciclohexil-2,3-dihidro-5-hidroxi-

metil-benzofurano se disuelven en 100 cc de etanol y se hidrogena en presencia de 0,5 g de paladio sobre carbón (al 10%) bajo una presión de 4 atmósferas durante 18 horas. La solución de la reacción se filtra y se concentra, y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Con cloruro de metileno se eluye el compuesto del título puro.

Espectro de RMN: véase el ejemplo 3.

El 6-ciclohexil-2,3-dihidro-5-hidroximetil-benzofurano, empleado como material de partida, se produce como sigue:

5 g de 6-ciclohexil-2,3-dihidro-benzofurano se disuelven en cloruro de metileno. 9,5 cc de  $\text{Cl}_4\text{Ti}$  se añaden lentamente, por gotas, y a continuación 2,9 g de éter metílico de diclorometilo en 10 cc de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , mientras se enfría y se agita. Se sigue agitando a  $22^\circ$  durante 5 horas. Luego se vierte sobre agua de hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre  $\text{SO}_4\text{Na}_2$  y se concentra. El residuo, sin purificación, se disuelve en tetrahidrofurano, se le añade un exceso de  $\text{BH}_4\text{Na}$  y se hierve al reflujo durante 3 horas. La elaboración posterior usual proporciona 6-ciclohexil-2,3-

dihidro-5-hidroximetil-benzofurano.

EJEMPLO 12: 5-Cloro-6-ciclohexil-3-metil-benzofurano  
[procedimiento f)]

5,2 g de 5-cloro-6-ciclohexil-2,3-dihidro-  
5 3-metil-benzofurano se disuelven en 400 cc de dioxano  
y se añaden 4,7 g de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-  
benzoquinona. Se hierve al reflujo durante 18 horas,  
se deja enfriar y se filtra. El filtrado se concentra  
mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre  
10 100 g de gel de sílice. Con tolueno se eluye 5-cloro-  
6-ciclohexil-3-metil-benzofurano aceitoso, que se desti-  
la en un tubo de Carius a 130°/0,1 mm.  
Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,1-2,1 (10H), 2,16 s (3H),  
aprox. 3,1 (1H), 7,30-7,44 (3H).

15 EJEMPLO 13: 5-Cloro-6-ciclohexil-benzofurano

El compuesto del título se obtiene en forma  
análoga a la descrita en el ejemplo 12, a partir de  
5-cloro-6-ciclohexil-2,3-dihidro-benzofurano. P.F. 28-  
30°.  
20 Espectro de RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,0 - 2,1 (10H), 3,1 b (1H),  
6,65 (1H), 7,39 (1H), 7,55 (2H).

EJEMPLO 14: 5-Metil-6-fenil-benzofurano

- 830 mg de 2,3-dihidro-5-metil-6-fenil-benzofurano y 100 mg de paladio sobre carbón se hierven al reflujo durante 48 horas en 10 cc de p-cimol recién destilado. Después de enfriar, se filtra sobre talco y el filtrado se concentra mediante evaporación. El residuo se cromatografía sobre 15 g de gel de sílice. Con tolueno se eluye 5-metil-6-fenil-benzofurano homogéneo, aceitoso.
- 5
- 10 Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 2,30 (3H), 6,71 (1H), 7,1 - 7,6 (8H).

Los compuestos siguientes se obtienen en forma análoga mediante deshidrogenación de los compuestos de fórmula VI correspondientes:

15 EJEMPLO 15: 6-Ciclohexil-5-metil-benzofurano

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,2 - 2,1 (10H), 2,38 s (3H), 2,75 b (1H), 6,62 (1H), 7,2 - 7,5 (3H).

EJEMPLO 16: 5-Cloro-6-fenil-benzofurano

- Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 6,78 (1H), 7,2-7,7 (8H).
- 20

EJEMPLO 17: 2,3-Dihidro-6-isobutil-benzofurano

[procedimiento a)]

El compuesto del título se obtiene en forma  
análoga al ejemplo 1 mediante cilización del compuesto  
5 de fórmula II correspondiente.

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,88 d (6H), 1,83 m (1H), 2,41  
d (2H), 3,14 t (2H), 4,52 t (2H), 6,5 - 7,1 (3H).

EJEMPLO 18: 5-Cloro-2,3-dihidro-6-isopropil-benzofurano

[procedimiento a)]

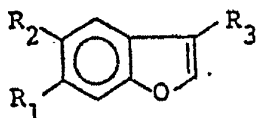
10 El compuesto del título se obtiene en forma  
análoga al ejemplo 1 mediante cilización del compuesto  
de fórmula II correspondiente.

Espectro de RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,20 d (6H), 3,0 - 3,6 m (3H),  
4,58 t (2H), 6,75 (1H), 7,17 (1H).

15 Descrita suficientemente la naturaleza del  
invento, así como la manera de realizarlo en la prácti  
ca, debe hacerse constar que las disposiciones anterior  
mente indicadas son susceptibles de modificaciones de  
detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

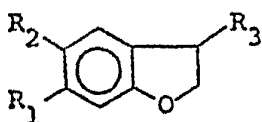
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la producción de derivados de benzofurano, de fórmula I f,



I f

en donde  $R_1$  es un grupo alquilo ramificado conteniendo de 3 a  
 5 10 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo conteniendo de 3  
 a 8 átomos de carbono o un grupo fenilo,  $R_2$  es hidrógeno,  
 metilo, flúor, cloro, bromo y yodo y  $R_3$  es hidrógeno o un  
 grupo alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, con la  
 condición de que cuando  $R_2$  es hidrógeno entonces  $R_1$  no puede  
 10 significar el grupo fenilo, caracterizado porque se deshidro-  
 genan compuestos de fórmula VI

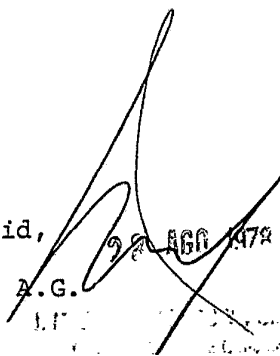


VI

preferentemente en un disolvente inerte a la temperatura de  
 ebullición de la mezcla de la reacción.

15 2.- Procedimiento para la producción de derivados de benzofurano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid,  28 AGO 1972  
SANDOZ, S.G.  
L.F. 