

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



17 ES	11 21	459280	12 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
10 MAYO 1977			

PATENTE DE INVENCIÓN

130 PRIORIDADES: 31 NUMERO	35 FECHA	33 PAIS
6783/76	31.5.76	Suiza.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

53 TITULO DE LA INVENCIÓN

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDO ALCANCARBO-  
XILICO HETEROCICLICAMENTE SUSTITUIDOS.

71 SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

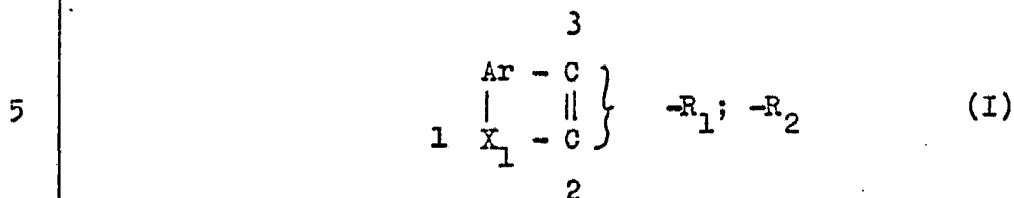
Dr. Raymond Bernasconi, Dr. Pier Giorgio Ferrini.

73 TITULAR (ES)

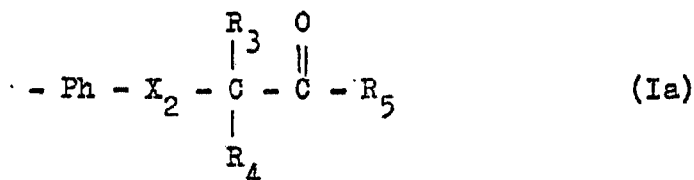
74 REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

El objeto de la invención son compuestos de ácido alcancarboxílico heterocíclicamente sustituidos, especialmente compuestos de ácido fenoxi- y fenilmercapto-alcancarboxílicos de fórmula general



donde Ar significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, X<sub>1</sub> significa oxígeno o azufre, R<sub>1</sub> significa el resto de fórmula



donde Ph significa fenileno en caso dado sustituido, X<sub>2</sub> significa oxígeno o azufre, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo, y R<sub>5</sub> significa hidroxilo, en caso dado eterado o amino en caso dado sustituido, y donde R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior o el resto de fórmula Ia, donde uno de los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> asume la posición 2 y el otro la posición 3, y las sales de estos compuestos con grupos formadores de sal, así como a procedimientos para su obtención, además a los preparados farmacéuticos que contienen estos nuevos productos y a su empleo.

El resto 1,2-fenileno Ar puede estar sustituido y contener, preferentemente en su posición 4 y/o 5, por ejemplo, alquilo inferior, hidroxilo, en caso dado eterado o esterificado, tal como alcoxi inferior o halógeno, y/o trifluórometilo.

Tanto X<sub>1</sub> como también X<sub>2</sub> significa preferentemente

oxígeno, pero, sin embargo, especialmente  $X_1$ , también puede ser azufre.

5 El resto fenileno Ph es especialmente un resto 1,4-fenileno; éste puede estar, sin embargo, también ligado en la posición 1,3 ó 1,2. Los sustituyentes en caso dado existentes son, por ejemplo, alquilo inferior, hidroxí, en caso dado eterado o esterificado, tal como alcoxi inferior o halógeno, y/o trifluórmétilo.

10 Un grupo alquilo  $R_3$  o bien  $R_4$  es, ante todo, alquilo de cadena recta, pero también puede estar ramificado. Este contiene especialmente hasta 12 átomos de carbono, estando preferentemente sólo uno de los restos alquilo  $R_3$  y  $R_4$  por alquilo superior con hasta 12 átomos de carbono, y significando en este caso el otro resto hidrógeno o alquilo inferior con hasta 7  
15 átomos de carbono. Preferentemente significa uno de los restos  $R_3$  y  $R_4$  alquilo con hasta 12, preferentemente alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, y el otro hidrógeno, o ambos restos significan alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente metilo.

20 El grupo  $R_5$  está, en primer lugar, por hidroxí, pero también puede estar por hidroxí eterado, tal como alcoxi inferior en caso dado sustituido, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior o piridil-alcoxi inferior. Sustituyentes de estos grupos, entre otros del alcoxi inferior,  
25 son, por ejemplo, hidroxí, en caso dado eterado, tal como alcoxi inferior, además alquilidendioxi inferior y amino en caso dado sustituido, tal como dialquilo inferior-amino o alquilen inferior-amino, o de fenil-alcoxi inferior, especialmente de la parte fenilo, por ejemplo, alquilo inferior, hidroxí en caso dado  
30 eterado o esterificado, tal como alcoxi inferior o halógeno, y/o

trifluórmétilo.

El resto  $R_5$ , como amino en caso dado sustituido, es, entre otros, amino, alquilo inferior-amino, dialquilo inferior-amino, alquileno inferior-amino o hidroxiamino.

5 El grupo  $R_2$  es preferentemente hidrógeno, especialmente cuando se encuentra en la posición 3, o alquilo inferior, especialmente cuando está en la posición 2. En caso de que un grupo  $R_2$  esté por la fórmula Ia, ésta será preferentemente idéntica al grupo  $R_1$ , pero también puede ser diferente a éste.

10 Como "inferior" se entienden tanto anteriormente, como a continuación, los grupos o compuestos que contienen hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono. Los grupos indicados más arriba, así como a continuación, tienen los significados siguientes:

15 Alquilo con hasta 12 átomos de carbono es, por ejemplo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo, pero significa en primer lugar, sin embargo, alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc.butilo, n-pentilo, 20 isopentilo, neopentilo, n-hexilo o n-heptilo.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi o isobutiloxi.

Halógeno es, en primer lugar, halógeno con el número atómico hasta 36, es decir, flúor, cloro o bromo.

25 El cicloalcoxi contiene preferentemente 3 a 8, especialmente 5 ó 6 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi; cicloalquilo inferior-alcoxi es, por lo tanto, por ejemplo, ciclopropilmetoxi o ciclohexilmetoxi.

Fenil-alcoxi inferior es, por ejemplo, benciloxi,

además 1- ó 2-feniletóxi.

Piridil-alcoxi inferior, es, especialmente, piridil-metóxi, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilmetóxi, o piridiletóxi correspondiente.

5           En el alcoxi inferior sustituido está el sustituyente separado del oxígeno del grupo alcoxi preferentemente como mínimo por 2 átomos de carbono. Grupos correspondientes son, especialmente, hidroxí-alcoxi inferior, por ejemplo, 2-hidroxí-etóxi ó 2,3-dihidroxipropíloxi, alcoxi inferior-alcoxi inferior, 10 por ejemplo, 2-metoxietóxi, alquílideno inferior-dioxi-alcoxi inferior, por ejemplo, 2,3-metilendioxi-propíloxi ó 2,3-isopropilidendioxi-propíloxi, dialquílo inferior-amino-alcoxi inferior, por ejemplo, 2-dimetilaminoetóxi, 2-dietilaminoetóxi ó 3-dimetilaminopropíloxi, o alquíleno inferior-amino-alcoxi inferior, 15 por ejemplo, 2-piperidinoetóxi.

Alquílo inferior-amino es, por ejemplo, metilamino o etilamino, mientras dialquílo inferior-amino es, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino.

20 Alquíleno inferior-amino es, por ejemplo, pirrolidino o piperidino.

Las sales, especialmente las sales de aplicación farmacéutica de los compuestos de fórmula I con grupos formadores de sal, son, en primer lugar, aquéllas de los compuestos de esta clase, donde  $R_5$  significa hidroxí, con bases, tales como 25 las sales metálicas, especialmente las sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, las sales del sodio, potasio o calcio, o las sales de amonio, por ejemplo, con amoníaco, alquílo inferior-aminas, en caso dado sustituidas, tales como conteniendo hidroxí, tal como etanolamina, di-2-hidroxí-etilamina, trimetilamina o trietilamina, o las alquíleno-infe- 30

rior-aminas, por ejemplo, piperidina. Las sales de los compuestos de fórmula I con grupos básicos son sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido maléico o ácido metanosulfónico.

5 Los compuestos de la presente invención pueden presentarse, en caso de contener agrupaciones o átomos de carbono asimétricos, en forma de mezclas de isómeros, especialmente de racematos, o de isómeros puros, por ejemplo, antípodas.

10 Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así producen, por ejemplo, una activación o bien normalización de la fibrinólisis, tal y como se puede demostrar, por ejemplo, por acortamiento del tiempo de lisis del coágulo de euglobulina en la rata normal según el método descrito por Rüegg et al. en Pharmacology, tomo  
15 4, página 242 (1970), o por la normalización del tiempo de coagulación de euglobulina patológicamente prolongado en ratas en el ensayo de edema de pata de caolina análogo al método descrito por Rüegg und Jaques en Proc. Synthetic Fibrinolytic and  
20 Thrombolytic Agents, página 410 (editado por Kaulla y Davidson; Chas. Thomas Publ., Springfield, Ill., 1975), en aplicación oral en dosis de unos 3 hasta unos 30 mg/kg. Además, producen una disminución de la concentración de colesteroína y triglicérido en el suero, cuando se administran, por ejemplo, peroralmente en dosis de unos 10 hasta unos 100 mg/kg a ratas masculinas du-  
25 rante 4 días. En este ensayo se extraen los lípidos del suero según el método de Folch et al., J. Biol. Chem., tomo 226, página 497 (1957); el contenido en colesteroína se determina según el método de Bolck et al., Automation in der analytischen  
30 Chemie, página 970 (Technikon, Frankfurt a.M.; 1965) y el contenido en triglicérido según el método de Kessler y Lederer, Automation in der analytischen Chemie, página 863 (Technikon,

Frankfurt a.M; 1965). Además, producen una protección contra la embolía pulmonar, lo que se puede demostrar a base de un método de ensayo, que, análogo a aquél de Silver et al, Science, tomo 183, página 1085 (1974), se efectúa en conejos, a los cuales se les administra desde unos 10 hasta unos 300 mg/kg de los nuevos compuestos y después se tratan intravenosamente con ácido araquidónico, lo que, administrado por sí solo, tiene un efecto mortal en el plazo de minutos. Se ha demostrado, además, que los nuevos compuestos presentan una proporción de efectos secundarios reducida; así presentan, por ejemplo, un aumento del hígado más reducido que los preparados comparables.

Los nuevos compuestos de la presente invención son, por lo tanto, utilizables como fibrinolíticos y trombolíticos, por ejemplo, en lugar de anticoagulantes, para la normalización del sistema fibrinolítico y en complicaciones tromboembólicas, así como correspondientemente como hipolipidémicos para disminuir el contenido de colesterolina y triglicérido en la sangre.

La invención se refiere especialmente a compuestos de fórmula I, donde Ar significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluórometilo,  $X_1$  significa oxígeno o azufre,  $R_1$  significa el grupo de fórmula Ia, donde Ph representa fenileno, en caso dado sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior o halógeno, especialmente el correspondiente 1,4- ó 1,3-fenileno,  $X_2$  significa, en primer lugar, oxígeno, así como azufre,  $R_3$  y  $R_4$ , independientes entre sí, significan hidrógeno o alquilo con hasta 12 átomos de carbono, y  $R_5$  significa hidroxilo o alcoxi inferior, en caso dado sustituido por hidroxilo, fenil-alcoxi inferior o piridil-alcoxi inferior, así como amino o hidroxiamino, y  $R_2$ , en primer lugar, significa hidrógeno o alquilo inferior,

este último preferentemente en la posición 2, o también el resto de fórmula Ia, donde Ph, X<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado de arriba o las sales, especialmente las sales de aplicación farmacéutica de aquellos compuestos, donde R<sub>5</sub> significa hidroxilo o piridil-alcoxi inferior.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde Ar significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, donde, en caso dado, pueden estar presentes uno o varios, por ejemplo, dos sustituyentes iguales o diferentes, X<sub>1</sub> significa oxígeno, además azufre, y R<sub>1</sub> está por el grupo de fórmula Ia, donde Ph significa 1,4- ó 1,3-fenileno, X<sub>2</sub> significa, en primer lugar, oxígeno, además azufre, R<sub>3</sub> significa alquilo con hasta 12, preferentemente alquilo con hasta 7 átomos de carbono, además hidrógeno, R<sub>4</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono y R<sub>5</sub> significa especialmente hidroxilo, además, alcoxi inferior, en caso dado sustituido por hidroxilo, así como piridil-alcoxi inferior y R<sub>2</sub> significa especialmente hidrógeno, así como alquilo inferior, este último especialmente en la posición 2, además, también un grupo de fórmula Ia, donde Ph, X<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los significados de arriba, o las sales, especialmente las sales de utilización farmacéutica de aquellos compuestos donde R<sub>5</sub> significa hidroxilo.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde Ar significa 1,2-fenileno en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o halógeno con el número atómico hasta 36, por ejemplo, flúor, cloro o bromo, donde pueden estar presentes uno ó dos sustituyentes iguales o diferentes, que preferentemente ocupan la posición 4 y/o 5 del resto 1,2-fenileno, X<sub>1</sub> significa oxígeno, ade-

más azufre, y  $R_1$  significa el grupo de fórmula Ia, donde Ph representa 1,4- ó 1,3-fenileno,  $X_2$  es oxígeno,  $R_3$  significa alquilo inferior con hasta 7 átomos de carbono, preferentemente en cadena recta, por ejemplo, metilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo, así como hidrógeno,  $R_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y  $R_5$  significa hidroxilo, además, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, así como piridil-alcoxi inferior, tal como piridilmetoxi, por ejemplo, 3-piridilmetoxi y  $R_2$  significa hidrógeno, así como alquilo inferior en la posición 2, además un grupo de fórmula Ia, donde Ph,  $X_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado de arriba, o las sales, especialmente las sales farmacéuticamente aplicables de aquellos compuestos donde  $R_5$  significa hidroxilo.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde Ar significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o halógeno con el número atómico hasta 36, por ejemplo, flúor o cloro, donde pueden estar presentes uno ó dos sustituyentes iguales o diferentes, por ejemplo, en la posición 4 y/o 5 del resto 1,2-fenileno, y  $X_1$  significa oxígeno, así como azufre,  $R_1$  representa el grupo de fórmula Ia, donde Ph significa 1,4- ó 1,3-fenileno,  $X_2$  significa oxígeno,  $R_3$  significa alquilo inferior de cadena recta con hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o n-pentilo,  $R_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, y  $R_5$  significa hidroxilo, así como alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, además, piridilmetoxi, por ejemplo, 3-piridilmetoxi, donde el grupo  $R_1$  se encuentra preferentemente en la posición 2, pero también puede estar en la posición 3, y  $R_2$  significa preferentemente hidrógeno y está en la posición 3, o alquilo inferior, por ejemplo, metilo, que se encuentra en la posición

2, así como las sales, especialmente las sales de aplicación farmacéutica, especialmente las sales de metal alcalino de aquellos compuestos, donde  $R_5$  significa hidroxí.

5 La invención se refiere, ante todo, a los compuestos de fórmula I, donde Ar significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o halógeno con el número atómico hasta 36, por ejemplo, flúor o cloro, donde uno ó dos sustituyentes iguales o diferentes se encuentran en la posición 4 y/o 5 del resto 1,2-fenileno,  $X_1$  significa oxí-  
10 geno y  $R_1$  representa el grupo de fórmula Ia y está en la posición 2, donde Ph significa 1,4-fenileno,  $R_3$  significa alquilo inferior de cadena recta con hasta 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo o n-pentilo,  $R_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo,  
15 y  $R_5$  significa especialmente hidroxí, además, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, y  $R_2$  significa hidrógeno, que se encuentra en la posición 3, así como las sales, especialmente las sales de aplicación farmacéutica, ante todo, las sales de metal alcalino de aquellos compuestos, donde  $R_5$  significa hidro-  
20 xi.

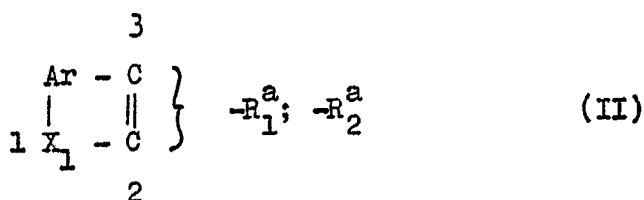
La invención se refiere, ante todo, a los compuestos de fórmula I, donde Ar significa 1,2-fenileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y/o halógeno con el número atómico hasta 36, por ejemplo, flúor o cloro,  
25 donde pueden encontrarse uno ó dos sustituyentes iguales o diferentes en la posición 4 y/o 5 del resto 1,2-fenileno,  $X_1$  significa oxígeno y  $R_1$  significa el grupo de fórmula Ia, y se encuentra en la posición 2, donde Ph significa 1,3-fenileno,  $R_3$  significa alquilo inferior de cadena recta con hasta 7 átomos  
30 de carbono, por ejemplo, metilo o n-pentilo,  $R_4$  significa hidró-

5 geno o alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, y  $R_5$  significa especialmente hidroxí, además alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi o etoxi, y  $R_2$  significa hidrógeno en la posición 3, así como las sales, especialmente las sales de aplicación farmacéutica, ante todo, las sales de metal alcalino de aquellos compuestos, donde  $R_5$  significa hidroxí.

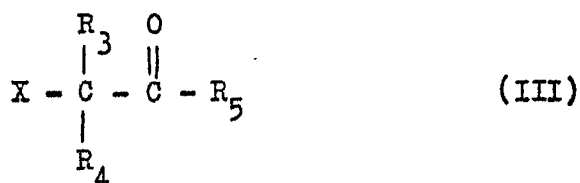
En especial, se refiere la invención a los compuestos descritos en los ejemplos.

10 Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener según métodos en sí conocidos.

Así se pueden obtener, por ejemplo, si un compuesto de fórmula



15 donde  $R_1^a$  significa el grupo de fórmula  $-\text{Ph}-\text{X}_2-\text{H}$  (IIa) y  $R_2^a$  significa  $R_2$  o el resto de fórmula IIa, donde uno de los restos  $R_1^a$  y  $R_1^b$  está en la posición 2 y el otro en la posición 3, o una sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



20 donde X significa hidroxí esterificado, capaz de reacción, y, si se desea, un compuesto de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, una sal obtenida se transforma en

el compuesto libre o en otra sal, o un compuesto obtenido con un grupo formador de sal se transforma en una sal, y/o una mezcla de isómeros se separa en los isómeros.

5 Las sales de los compuestos de fórmula II son especialmente las sales metálicas, especialmente las sales de metal alcalino, tales como las sales del sodio o del potasio.

10 Un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, X es especialmente uno con un ácido fuerte, tal como un ácido mineral fuerte, especialmente un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácido sulfúrico, o un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcanol inferior- o bencenosulfónico, por ejemplo, ácido metanosulfónico, etanosulfónico o p-toluenosulfónico. El grupo X es, por lo tanto, en primer lugar, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, 15 o sulfonilo orgánico, por ejemplo, metilsulfonilo ó 4-metilsulfonilo.

20 La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un medio básico, en caso dado formador de sal, tal como un carbonato, hidróxido, amida o hidruro de un metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, carbonato potásico (potasa), hidróxido sódico, amida sódica o hidruro sódico, y un disolvente o diluyente adecuado, tal como una alcanona inferior, preferentemente en medio anhidro, y, si es necesario, a temperatura más elevada, por ejemplo, a temperaturas desde unos 40° 25 hasta unos 120°C en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

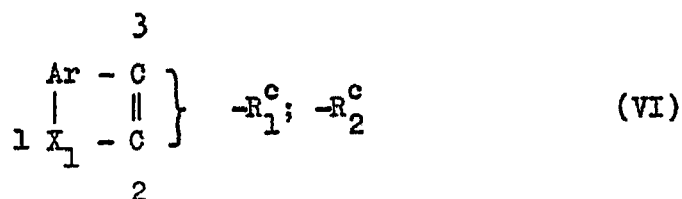
En un producto de partida de fórmula II, donde  $R_2^a$  representa el resto de fórmula IIa, éste se transforma simultáneamente en el grupo de fórmula Ia.

30 Los productos de partida de fórmulas II y III son

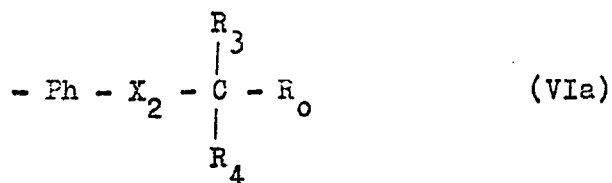
conocidos y se pueden obtener según métodos conocidos.

Así se pueden obtener los compuestos de fórmula II, donde  $R_2^a$  significa hidrógeno o alquilo inferior (este último en la posición 2 del anillo bencenofurano o benzo[*b*]tiofénico) o también el grupo de fórmula IIa, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $H-Ar-X_1-H$  (IV), o una sal, por ejemplo, sal de metal alcalino, del mismo, con un compuesto de fórmula  $X_0-CH(R_2^a)-C(=O)-Ph-X_2-R^0$  (V), donde  $X_0$  significa halógeno, especialmente bromo, o, en caso de que  $R_2^a$  signifique el grupo de fórmula IIa, también significa hidroxilo, y  $R^0$  significa un resto eterador del grupo hidroxilo o mercapto, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente metilo, preferentemente en presencia de un agente de condensación ácido, tal como ácido polifosfórico o, por ejemplo, ácido sulfúrico al 70 %, y a temperatura más elevada. Bajo las condiciones de reacción se puede, en caso de que  $R_2^a$  signifique hidrógeno, trasladar el resto de fórmula  $-Ph-X_2-R_0$  en un producto intermedio obtenido desde la posición 3 a la posición 2 del anillo benzofurano o bien benzo[*b*]tiofeno. En el producto obtenido se puede transformar el grupo hidroxilo eterado o el grupo mercapto de fórmula  $-X_2-R_0$  (IVa) en la forma usual, por ejemplo, bajo condiciones ácidas, tal como al tratar con hidrocloreuro de piridina, en el grupo hidroxilo o bien mercapto libre.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden obtener asimismo si en un compuesto de fórmula



donde  $R_1^c$  significa el grupo de fórmula



donde  $R_0$  representa un resto transformable en un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, de fórmula  $\text{-C(=O)-R}_5$  (Ib), y  $R_2^c$  significa  $R_2$  o el grupo de fórmula VIa, donde uno de los restos  $R_1^c$  y  $R_2^c$  se encuentra en la posición 2 y el otro en la posición 3, el grupo  $R_0$  se transforma en el grupo de fórmula  $\text{-C(=O)-R}_5$  (Ib), y, si se desea, se realizan las medidas del procedimiento adicionales.

Un grupo  $R_0$  es especialmente un grupo carboxilo funcionalmente modificado, distinto al resto de fórmula  $\text{-C(=O)-R}_5$  (Ib), tal como un grupo carboxilo funcionalmente modificado llevando una agrupación carbonilo, tal como un grupo carboxilo presente en forma de anhídrido, inclusive en la forma de haluro de ácido, por ejemplo, de cloruro de ácido, un grupo carboxilo funcionalmente modificado presente en la así llamada forma orto, tal como un grupo carboxilo esterificado o anhidrido presente en forma orto, por ejemplo, trialcóxi inferior-metilo, tal como trimetoxi- o trietoximetilo, o trihalógenometilo, por ejemplo, triclorometilo, el grupo carboxilo funcionalmente modificado llevando un grupo ciano o una agrupación imino, tal como un grupo carboxilo presente en forma de iminoéter, por ejemplo, de imino-alquilo inferior-éter, iminoéster o amidina.

Un grupo  $R_0$  de éstos se transforma según métodos en sí conocidos, generalmente mediante solvólisis, especialmente mediante hidrólisis, además también mediante alcoholólisis o aminólisis, en el grupo de fórmula  $\text{-C(=O)-R}_5$  (Ib) deseado.

La hidrólisis al grupo carboxilo libre, o bien si se parte de un compuesto ciano, también al grupo carbamoilo se puede realizar, por ejemplo, en presencia de una base fuerte, tal como de un hidróxido alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, o en presencia de un ácido fuerte, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

La alcoholólisis bajo formación de un grupo carboxilo esterificado, partiendo, ante todo, de anhídridos de ácido, tales como haluros de ácido, así como nitrilos, se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por reacción con un alcohol correspondiente, si es necesario en presencia de medios ácidos o básicos. Si se parte de un compuesto ciano, entonces se trabaja, por ejemplo, en presencia de un ácido mineral, tal como ácido sulfúrico, y, ventajosamente, en presencia de cloruro amónico. Si se parte de un haluro de ácido, entonces se emplean, ante todo, medios básicos, tales como carbonatos de metal alcalino, por ejemplo, carbonato sódico o potásico. Otros anhídridos de ácido se transforman, por ejemplo, en presencia de catalizadores ácidos, tal como ácido sulfúrico.

En la aminólisis se parte, por ejemplo, de anhídridos, ante todo, de anhídridos de ácido, y éstos se hacen reaccionar con amoníaco o aminas, que lleven como mínimo un átomo de hidrógeno en el átomo de nitrógeno. La reacción se efectúa en la forma usual, si se desea en presencia de aceptores de ácido, tales como bases orgánicas o inorgánicas.

En un producto de partida de fórmula IV, donde  $R_2^C$  significa el resto de fórmula VIa, éste se transforma simultáneamente en el grupo de fórmula Ia.

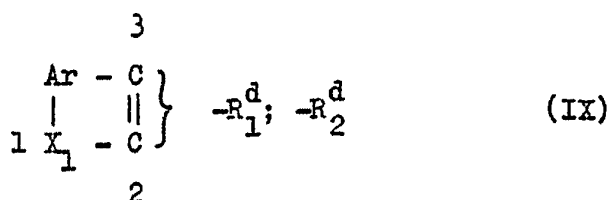
Los productos de partida de fórmula VI se pueden ob-

tener en forma en sí conocida, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula  $X-C(R_3)(R_4)-R_0$  (VII), donde  $X_0$  significa hidróxi, esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, halógeno, tal como bromo, en presencia de un agente de condensación, tal como de un carbonato de metal alcalino, y, si se desea o es necesario, transformando un grupo  $R_0$  en otro grupo  $R_0$ .

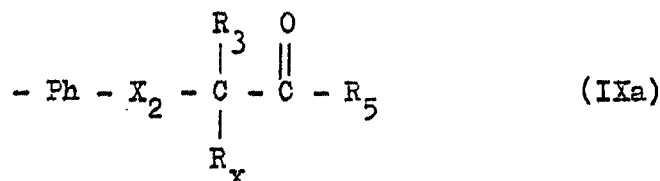
Ciertos productos de partida de fórmula VI se pueden obtener también in situ, así especialmente aquéllos de fórmula VI, donde  $R_3$  y  $R_4$  significan alquilo inferior, especialmente metilo, y  $R_0$  significa trihalógenometilo, especialmente triclorometilo, y esto haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II o una sal del mismo con una cetona de fórmula  $R_3-C(=O)-R_4$  (VIII), donde  $R_3$  y  $R_4$  significan alquilo inferior, especialmente metilo, y un trihalógenometano, especialmente cloroformo, en presencia de una base fuerte, tal como de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico. Aquí se forma como producto intermedio generalmente no aislado el producto de partida de fórmula VI, donde  $R_3$  y  $R_4$  significan alquilo inferior, por ejemplo, metilo, y  $R_0$  significa trihalógenometilo, por ejemplo, triclorometilo, que bajo las condiciones de reacción se transforma directamente en un compuesto de fórmula I, donde  $R_5$  significa hidróxi. Aquí se puede emplear, por ejemplo, una cetona adecuada, por ejemplo, acetona, como diluyente y la reacción se efectúa preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo, a unos  $60^\circ$  hasta unos  $120^\circ C$ , si es necesario en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

Los nuevos compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  y, en caso dado, también  $R_2$  significan un grupo de fórmula Ia, donde como mínimo uno de los restos  $R_3$  y  $R_4$  significan hidrógeno, se

pueden obtener asimismo si de un compuesto de fórmula



donde  $\text{R}_1^{\text{d}}$  significa el resto de fórmula



5 y  $\text{R}_x$  representa un resto dissociable, y donde uno de los restos  $\text{R}_1^{\text{d}}$  y  $\text{R}_2^{\text{d}}$  se encuentra en la posición 2 y el otro en la posición 3, se disocia el resto  $\text{R}_x$  y, si se desea, se efectúan las medidas del procedimiento adicionales.

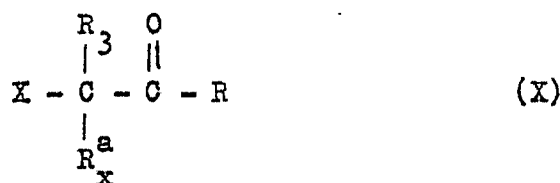
10 El grupo  $\text{R}_x$  es, en primer lugar, un resto acilo, tal como el resto acilo de un ácido carboxílico orgánico, especialmente alifático, tal como de un ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, el resto acetilo, ante todo, sin embargo, también el resto acilo del ácido carboxílico o de un derivado del mismo, especialmente el grupo carboxilo.

15 La disociación de  $\text{R}_x$  se puede efectuar en forma usual, en el caso del resto carboxilo, por ejemplo, por calentamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos  $60^\circ$  hasta unos  $200^\circ\text{C}$ , generalmente en presencia de un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, difeniléter, y, si es necesario, en una atmósfera de gas inerte. La disociación del resto acilo de un ácido  
20 carboxílico, por ejemplo, del resto acetilo  $\text{R}_x$ , se efectúa especialmente por tratamiento con una base fuerte, tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o

potásico, generalmente a temperatura más elevada y en presencia de un disolvente o diluyente.

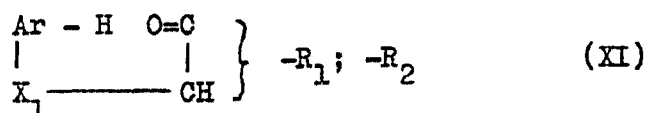
Aquí se transforma en un producto de partida de fórmula IX, donde  $R_2^d$  significa el resto de fórmula IXa, éste simultáneamente también en el grupo deseado de fórmula Ia.

Los productos de partida de fórmula IX se pueden obtener, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de fórmula II o de una sal del mismo con un compuesto de fórmula



donde X significa un grupo hidroxil esterificado, capaz de reacción, por ejemplo, halógeno, y  $R_x^a$  representa el resto  $R_x$  o un resto transformable en este grupo  $R_x$ , por ejemplo, un grupo carboxilo esterificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, y, en caso dado, transformación de un grupo  $R_x^a$  en el resto  $R_x$ , por ejemplo, por hidrólisis.

Los nuevos compuestos se pueden obtener asimismo si un compuesto de fórmula



donde uno de los restos  $R_1$  y  $R_2$ , preferentemente  $R_1$ , sustituye el grupo carbonilo y el otro el grupo metileno, se cierra el anillo y, si se desea, se realizan las etapas de procedimiento adicionales.

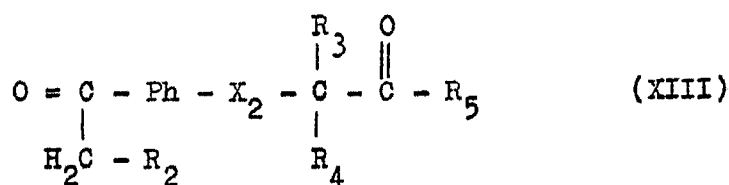
En el producto de partida de fórmula XI sustituye el grupo  $R_1$  preferentemente el grupo carbonilo y  $R_2$  significa, en

primer lugar, hidrógeno, además, también alquilo inferior o el grupo de fórmula Ia.

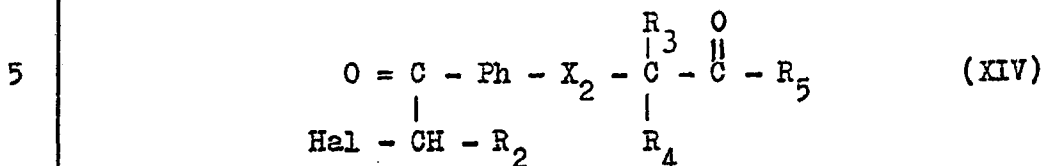
El cierre de anillo se efectúa generalmente en presencia de un agente de condensación ácido, tal como un ácido inorgánico adecuado, por ejemplo, ácido polifosfórico o ácido sulfúrico, y a temperatura más elevada, por ejemplo, a unos 50° hasta unos 120°C, y en presencia de un disolvente o diluyente adecuado, tal como de un hidrocarburo aromático, por ejemplo, benceno o tolueno, y, si se desea o es necesario, en un sistema cerrado o en una atmósfera de gas inerte.

Bajo las condiciones de reacción, especialmente cuando se emplean productos de partida de fórmula XI, donde  $X_1$  significa oxígeno y  $R_2$  significa hidrógeno, se puede trasladar el grupo de fórmula Ia a la posición 2. Se obtienen, por esta razón, como productos de procedimiento, por ejemplo, compuestos de fórmula I, donde  $R_2$  significa hidrógeno y se encuentra en la posición 2, preferentemente, sin embargo, en la posición 3, o donde  $R_2$  significa alquilo inferior y sustituye la posición 2.

El producto de partida de fórmula XI, que generalmente se forma in situ, se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula  $R_2-CH_2-C(=O)-Ph-X_2-H$  (XII), donde  $R_2$  significa hidrógeno o alquilo inferior, o también un grupo de fórmula IIa, o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula III, donde X significa especialmente halógeno, por ejemplo, bromo, y en el producto intermedio así obtenible, de fórmula



el grupo metileno se halogeniza, por ejemplo, bromiza, por ejemplo, por tratamiento con halógeno, por ejemplo, bromo, o con una amida o imida de N-halógeno, por ejemplo, N-bromosuccinimida, y el compuesto de halógeno así obtenible, de fórmula



donde Hal significa halógeno, especialmente bromo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV o una sal del mismo.

10 Los nuevos compuestos de fórmula I, donde  $X_1$  significa oxígeno y  $R_2$  significa hidrógeno y se encuentra en la posición 3, se pueden obtener asimismo si en un compuesto de fórmula

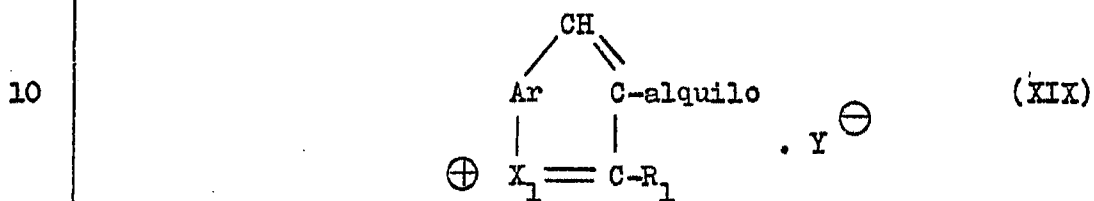


donde  $X_1$  significa oxígeno, se cierra el anillo y, si se desea, se realizan las medidas del procedimiento adicionales.

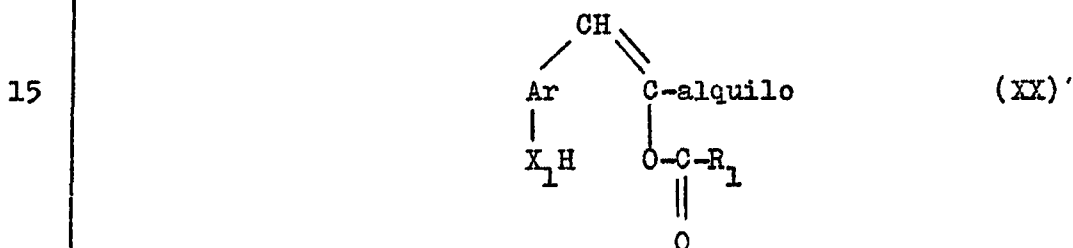
15 El cierre de anillo se efectúa mediante tratamiento con un reactivo ácido, por ejemplo, con un ácido inorgánico o, preferentemente, orgánico, tal como ácido acético (generalmente en forma de ácido acético glaciar), así como a temperaturas de, por ejemplo, unos 50° hasta unos 150°C, y, si es necesario, 20 en presencia de un disolvente o diluyente, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

Los productos de partida de fórmula XV se pueden obtener si en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, un compuesto de fórmula  $\text{H-X}_1\text{-Ar-CHO}$  (XVI), donde  $X_1$  significa

oxígeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula alquilo-CH<sub>2</sub>-C(=O)-R<sub>1</sub> (XVII), donde alquilo significa, por ejemplo, metilo o etilo; un compuesto de fórmula XIX se obtiene, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de fórmula alquilo-CH<sub>2</sub>-C(=O)-Ph-X<sub>2</sub>-H (XVII), donde X<sub>2</sub> tiene el significado de arriba y representa especialmente oxígeno, con un compuesto de fórmula III, preferentemente en presencia de un medio básico, tal como, por ejemplo, carbonato potásico. El producto intermedio así obtenido de fórmula



donde Y<sup>⊖</sup> significa el anión de un ácido, tal como el anión cloruro, se puede transformar mediante tratamiento con un agente de oxidación, tal como peróxido de hidrógeno, en un compuesto de fórmula



que entonces, al tratar con una base, tal como hidróxido sódico, da el producto de partida de fórmula XV.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención, donde X<sub>1</sub> significa oxígeno y R<sub>2</sub> tiene el significado arriba indicado, pero, sin embargo, está preferentemente por hidrógeno, y se encuentra en la posición 3 del anillo benzofurano, se pue-

20



una enamina de fórmula  $H-Ar_0-Am$  (XXII), donde Am significa un grupo amino terciario, tal como alquilenamino, especialmente pirrolidino, con un compuesto de fórmula XVI y en el producto intermedio obtenido se cierra el anillo mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico.

Los compuestos de fórmula I obtenidos se pueden transformar según métodos conocidos en otros compuestos de la presente invención.

Así se pueden transformar en los compuestos obtenidos de fórmula I los grupos carboxilo libres, esterificados y amidados de fórmula Ib entre sí.

Los ésteres y amidas de fórmula I se pueden transformar en forma usual, por ejemplo, por hidrólisis, preferentemente en presencia de bases fuertes, tales como hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido sódico o ácidos fuertes, por ejemplo, ácidos minerales, en los ácidos libres de fórmula I. Si se desea, se pueden agregar durante la hidrólisis de los grupos carbamilo agentes de oxidación, tales como ácido nitroso.

Los ácidos o ésteres de fórmula I se pueden transformar en la forma usual en amidas de fórmula I, por ejemplo, por reacción con amoníaco o aminas, que lleven en el átomo de nitrógeno como mínimo un átomo de hidrógeno, y, en caso dado, deshidratación de una sal amónica intermediariamente formada.

Los ácidos de fórmula I se pueden esterificar, por ejemplo, por reacción con un alcohol correspondiente, generalmente en presencia de un ácido, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, o en presencia de un aceptor de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida, o por reacción con un compuesto diazónico correspondiente, por ejemplo, un diazoalcano. La esterificación se puede realizar

también por reacción de una sal, preferentemente de una sal de metal alcalino de un ácido de fórmula I con un alcohol esterificado capaz de reacción, por ejemplo, un haluro correspondiente, tal como cloruro.

5            Los ácidos libres de fórmula I se pueden transformar, por ejemplo, en los anhídridos de ácido, especialmente en los haluros de ácido, por ejemplo, por reacción con haluros del fósforo o del azufre, tal como cloruro tionílico o tribromuro de fósforo, o con haluros de ácido adecuados, tal como cloruro  
10            oxalílico. Los anhídridos de ácido, especialmente los haluros, se pueden transformar entonces, por ejemplo, por reacción con alcoholes correspondientes, si se desea, en presencia de aceptores de ácido, tales como bases orgánicas o inorgánicas, además compuestos de alcoholato, por ejemplo, alcoholato de metal  
15            alcalino, o por tratamiento con amoníaco o aminas adecuadas, en los ésteres o bien amidas.

            En forma análoga se pueden reesterificar los ésteres obtenidos a otros ésteres, por ejemplo, por reacción con un alcohol, si se desea, en presencia de medios básicos o ácidos,  
20            por ejemplo, de un alcoholato correspondiente o bien de un ácido mineral adecuado.

            En los ésteres obtenidos, en los cuales el componente alcohólico contiene grupos hidroxilo adyacentes, estos grupos se pueden acetalizar o bien cetalizar, por ejemplo, mediante  
25            tratamiento con un aldehído o cetona, tal como un alcanal inferior o alcanona inferior, en caso dado en presencia de un reactivo ácido, tal como de un ácido mineral o ácido sulfónico orgánico. A la inversa, en los ésteres obtenidos, en los cuales los grupos hidroxilo adyacentes están enlazados por cetonas o aldehídos a agrupaciones cetal o acetal, por ejemplo, grupos al-  
30

quiliden inferior-dioxi, éstos se pueden hidrolizar preferentemente en presencia de ácidos, por ejemplo, ácidos minerales, además también de ácido acético.

5 En los compuestos obtenidos de fórmula I, donde como mínimo uno de los grupos  $R_3$  y  $R_4$  está por hidrógeno, el hidrógeno se puede sustituir por alquilo.

10 La alquilación se puede realizar en forma usual, por ejemplo, por formación de una sal  $\alpha$ -metálica y a continuación reacción con un éster reactivo de un alcohol. La sal  $\alpha$ -metálica de un compuesto de fórmula I, donde  $R_5$  significa preferentemente hidroxil en caso dado eterado, se puede formar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con una base fuerte, tal como amida o hidruro de metal alcalino, así como un compuesto de 15 hidrocarburo o amina de metal alcalino, tal como amida o hidruro de sodio o litio, o diisopropilamin-fenil- o butillitio, y se hace reaccionar preferentemente sin aislamiento, con los ésteres reactivos del alcohol. Esteres reactivos son especialmente aquéllos con ácidos inorgánicos fuertes u orgánicos, preferentemente haluros alquílicos, tales como cloruros, bromuros o 20 ioduros alquílicos, dialquilsulfatos, ésteres alquílicos de ácidos alcano inferior- o arilsulfónicos, tal como el éster de alquilo del ácido metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-bromobencenosulfónico ó 4-toluenosulfónico. Aquí se pueden introducir, según el producto de partida y/o condiciones 25 de reacción uno, dos, o en caso de que en un compuesto de fórmula I,  $R_2$  signifique un grupo de fórmula Ia, donde como mínimo uno de los restos  $R_3$  y  $R_4$  significa hidrógeno, también varios grupos alquilo.

30 Las reacciones de arriba se efectúan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de

condensación y/o medios catalíticos, si es necesario a temperatura más baja o más elevada, en recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

5           Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida, se obtienen productos finales, en caso dado  
formadores de sal, en forma libre o en forma de sus sales, que  
se pueden transformar en la forma usual entre sí o en otras sales. Así se pueden obtener productos finales ácidos con un grupo carboxilo libre en forma libre o en forma de sus sales con  
10 bases. Los ácidos libres obtenidos se pueden transformar en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios básicos correspondientes, tales como hidróxidos, carbonatos, hidrógenocarbonatos, amidas o hidruros de metal alcalino o alcalinotérreo, o con alcanatoates inferiores de metal alcalino adecuados, o con  
15 amoníaco o aminas en sales, ante todo en sales de aplicación farmacéutica. De las sales se pueden liberar los ácidos libres en la forma usual, por ejemplo, por reacción con medios ácidos. Los productos finales de carácter básico se pueden obtener, en caso dado, en forma de sus sales de adición de ácido. Las sales  
20 obtenidas de productos finales básicos se pueden transformar en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con alcalis, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino o intercambiadores de iones básicos, en las bases libres. Estas últimas se pueden transformar en sales por reacción con ácidos orgánicos o  
25 inorgánicos, especialmente aquéllos que son adecuados para la formación de sales de aplicación farmacéutica.

Estas y otras sales se pueden emplear también para la purificación de los nuevos compuestos, por ejemplo, transformando los compuestos libres en sus sales, aislando éstas y transformándolas de nuevo en los compuestos libres. Debido a las es-

30

trechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales, se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres según sentido y finalidad, en caso dado, también las sales correspondientes.

5 Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y modos de trabajo y según el número de los átomos de carbono asimétricos, como antípodas ópticos, racematos o mezclas de isómeros (por ejemplo, mezclas de racematos).

10 Las mezclas de isómeros obtenidas (mezclas de racematos) se pueden separar en base de las diferencias físico-químicas de los componentes, en forma conocida, en los dos isómeros estereoisómeros (diastereoisómeros) puros (por ejemplo, racematos), por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Ventajosamente se aísla el más eficaz de los isómeros.

15 Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos en los antípodas ópticos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo o con ayuda de microorganismos. Por reacción de un ácido libre racémico de fórmula I con una base ópticamente activa, que sea capaz de formar sales con el ácido racémico, y separación de la mezcla de sal obtenida de esta manera, por ejemplo, en base de las distintas solubilidades de los componentes, en los diastereómeros, se pueden liberar de éstos los antípodas, por ejemplo, por la actuación de medios básicos adecuados. Bases ópticamente activas son, por ejemplo, las formas D y L de cinconina, brucina,  $\alpha$ -metilbencilamina,  $\alpha$ -metilfeniletilamina ó l-metilhexilamina.

20 Los racematos de compuestos básicos obtenidos de fórmula I se pueden descomponer en forma correspondiente en los antípodas ópticos empleando como ácidos ópticamente activos,

30

formadores de sal, por ejemplo, las formas D y L de los ácidos tartáricos, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico.

5 Preferentemente se aísla el más eficaz de los dos antípodas.

10 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, según las cuales se parte de un compuesto, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio, y se realizan las etapas del procedi-  
15 miento que faltan, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales uno de los componentes de reacción se emplea en caso dado en forma de sus derivados, tal como de sus sales, y/o en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros, tales como racematos o antípodas ópticos.

20 Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de partida, que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y, ante todo, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

25 La presente invención se refiere, asimismo, a preparados farmacéuticos, que contienen compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente utilizables de aquéllos compuestos con grupos formadores de sal. En los preparados farmacéuticos de la presente invención se trata de aquéllos para aplicación enteral,  
30 tal como oral o rectal, así como parenteral, a seres de sangre caliente, que contengan la sustancia activa farmacológica, sola o junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La dosificación depende de la especie del ser de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y del estado individual, así como de

la forma de aplicación. En promedio, se administrará a un ser de sangre caliente de unos 70 kg de peso corporal una dosis diaria de unos 150 hasta unos 750 mg de sustancia activa.

5 Los nuevos preparados farmacéuticos contiene desde aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 95 %, preferentemente desde un 20 % hasta un 90 % de sustancia activa. Los preparados farmacéuticos de la presente invención se presentan en formas de unidades de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, supositorios o ampollas.

10 Los preparados farmacéuticos de la presente invención se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización. Así se pueden obtener preparados farmacéuticos para aplicación oral, combinando la sustancia activa con excipientes sólidos, granulando, en caso dado, una  
15 mezcla obtenida y elaborando la mezcla o bien granulado, si es deseable o necesario después de agregar agentes auxiliares adecuados, a tabletas o núcleos de grageas.

20 Materiales excipientes adecuados son especialmente materiales de carga, tales como azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manita o sorbita, preparados de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrógenofosfato cálcico, además, aglutinantes, tales como engrudo de fécula, empleando, por ejemplo, fécula de maíz, de trigo, de arroz o de  
25 patata, gelatina, traganta, celulosa metílica, celulosa hidroxipropil-metílica, celulosa carboximetílica de sodio y/o polivinilpirrolidona, y/o, si se desea, agentes de disgregación, tales como las féculas arriba mencionadas, además, fécula carboximetílica, polivinilpirrolidona transversalmente reticulada, agar,  
30 ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico.

Agentes auxiliares son, en primer lugar, los agentes reguladores de la fluidez y de lubricación, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido estearínico o las sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Los  
5 núcleos de grageas se dotan de revestimientos adecuados, en caso dado resistentes a los jugos gástricos, empleándose, entre otras, soluciones de azúcar concentradas, que, en caso dado, pueden contener además goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca en  
10 disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes o, para la preparación de revestimientos resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparados de celulosa adecuados, tales como ftalato de celulosa acética o ftalato de celulosa hidroxipropilmetilica. A las tabletas o revestimientos de gra-  
15 geas se les pueden agregar colorantes o pigmentos, por ejemplo, para la identificación o para la caracterización de distintas dosis de sustancia activa.

Otros preparados farmacéuticos de aplicación oral son las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas blandas  
20 de gelatina y un plastificante, tal como glicerina o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener la sustancia activa en forma de un granulado, por ejemplo, en mezcla con materiales de carga, tales como lactosa, aglutinantes, tales como fécula y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, en caso  
25 dado, estabilizadores. En las cápsulas blandas estará la sustancia activa preferentemente disuelta o suspendida en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o polietilenglicoles líquidos, pudiendo asimismo haberse agregado estabilizadores.

30 Como preparados farmacéuticos de aplicación rectal en-

tran en consideración, por ejemplo, los supositorios, que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica para supositorios. Como masa básica para supositorios son adecuados, por ejemplo, los triglicéridos naturales o sintéticos, los hidrocarburos parafinados, los polietilenglicoles o los alcanoles superiores. Además también se pueden emplear cápsulas rectales de gelatina, que se componen de una combinación de la sustancia activa con una masa básica; como sustancias de masa básica entran en consideración, por ejemplo, los triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Para la administración parenteral son adecuadas, en primer lugar, las soluciones acuosas de una sustancia activa en forma hidrosoluble, por ejemplo, de una sal hidrosoluble, además las suspensiones de la sustancia activa, tales como correspondientes suspensiones inyectables oleaginosas, empleándose disolventes lipófilos adecuados o vehículos, tales como aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintéticos, por ejemplo, oleato etílico o triglicéridos, o suspensiones inyectables acuosas, que contengan sustancias elevadoras de la viscosidad, por ejemplo, celulosa carboximetilica de sodio, sorbita y/o dextrano y, en caso dado, también estabilizadores.

La invención comprende asimismo el empleo de los compuestos de fórmula I o de las sales de aplicación farmacéutica de tales compuestos con grupos formadores de sal, como sustancias farmacológicamente activas, especialmente como trombolíticos, así como hipocolesterinamínicos, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos.

Los ejemplos a continuación ilustran la invención

arriba descrita; sin embargo, no la limitan en forma alguna en su alcance. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

5 44,5 g de 2-(4-hidroxifenil)-benzofurano y 38,2 g de potasa se calientan en 850 cc de etilmetilcetona bajo nitrógeno a 35°. Después se agregan bajo agitación, gota a gota, 60,2 g de 2-bromo-heptanato de etilo y a continuación se calienta bajo reflujo durante 20 horas bajo intensa agitación. Se enfría la mezcla de reacción a 60° y se separa por succión a 10 esta temperatura. El residuo se lava ulteriormente, en porciones, con 1 litro de acetato de etilo. Los filtrados reunidos se lavan tres veces, cada una con 1 litro de agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se retira en vacío. El residuo se libera a continuación por calentamiento durante 2 horas en alto vacío a 15 a 100° de los componentes volátiles, se disuelve en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 500 g de óxido de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción eluída con 2 litros de cloruro metilénico es el 2-4-(2-benzofuranil)-fenoxi-7-heptanato de etilo, que, después de recrystalizar en hexano, funde a 20 a 66,5 - 67,5°.

Ejemplo 2

25 19,0 g de 2-4-(2-benzofuranil)-fenoxi-7-heptanato de etilo se disuelven en 650 cc de alcohol etílico y la solución se pone alcalina con 190 cc de lejía sódica 2-n. La solución de reacción se agita durante 20 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 40°. Después se evapora en vacío el alcohol etílico, la solución acuosa residual se ajusta mediante adición de ácido clorhídrico 2-n a un pH de 0 hasta 1 y se extrae dos veces, cada una con 350 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas combi

nadas se secan sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapora en vacío. El ácido 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-heptánico puro funde, después de recrystalizar en ciclohexano, a 140 - 141°.

5 Ejemplo 3

17,3 g de 2-[4-hidroxifenil]-benzofurano y 15,2 g de potasa anhídrido se calientan en 350 cc de metiletilcetona bajo nitrógeno a 35°. Después se gotean bajo agitación 18,1 g de 2-bromopropionato de etilo y a continuación se calienta bajo intensa agitación durante 20 horas bajo reflujo. Se enfría entonces la mezcla de reacción a 50° y a esta temperatura se separa por succión. El residuo se lava ulteriormente con 1 litro de acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavan 3 veces, cada una con 1 litro de agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora en vacío. El 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-propionato de etilo funde, después de recrystalizar en hexano, a 60,5° hasta 62,0°.

Ejemplo 4

12,0 g de 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-propionato de etilo se disuelven en 400 cc de alcohol etílico y mediante adición de 120 cc de hidróxido sódico 2-n se pone la solución alcalina. La solución se agita durante 20 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 40°. Después se evapora el alcohol etílico en vacío, la fase acuosa residual se ajusta mediante adición de ácido clorhídrico 2-n a un pH de 0 hasta 1, y se extrae dos veces, cada una con 300 cc de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavan aún una vez con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapora en vacío. El ácido 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-propiónico se

recristaliza en tolueno y funde, entonces, a 188 - 190°.

Ejemplo 5

25,4 g de 2,3-di-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetilbenzofurano y 40,4 g de potasa anhídrido se calientan en 350 cc de metil-  
5 etilcetona bajo nitrógeno a 35°. Después se gotean bajo agita-  
ción 54,0 g de 2-bromopropionato de etilo y a continuación se  
calienta durante 66 horas bajo reflujo. Se enfría entonces la  
mezcla de reacción a 50° y a esta temperatura se separa por suc-  
10 ción. El residuo de filtración se lava ulteriormente con 1 litro  
de acetato de etilo y los filtrados reunidos se lavan cinco ve-  
ces, cada una con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico  
y el disolvente se retira en vacío. El residuo se libera a con-  
tinuación por calentamiento durante 3 horas en alto vacío a  
120° de las partes fácilmente volátiles. El residuo se disuelve  
15 en poco cloruro metilénico y se cromatografía en 500 g de óxido  
de aluminio (actividad II, neutro). La primera fracción, eluida  
con 1,5 litros de cloruro metilénico, es el 2,3-di-[4-(1-etoxi-  
carbonil-etoxi)-fenil]-5,6-dimetilbenzofurano, del p.eb. 0,3 Torr  
120°.

20 El producto de partida se obtiene como sigue:

Una mezcla de 54,5 g de 1,2-di-(4-metoxifenil)-2-oxo-  
etanol (p-anisoína) y 73 g de 3,4-difenilfenol se mezcla, gota  
a gota, con 160 g de ácido sulfúrico acuoso al 73 %, se calienta  
durante 20 minutos a 130 - 135° y después se enfría a 20°. La  
25 mezcla de reacción se pone básica mediante adición de una solu-  
ción acuosa de hidróxido sódico y se calienta bajo reflujo,  
después se enfría. Se extrae dos veces con acetato de etilo;  
los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución acuo-  
sa 2-n de hidróxido sódico y con agua, se seca sobre sulfato  
30 sódico, se filtra, se concentra a la mitad de su volúmen y se

enfria. El precipitado cristalino se separa por filtración y se recristaliza en acetato de etilo y da el 2,3-di-(4-metoxifenil)-5,6-dimetilbenzofurano del p.f. 153°.

5 Una mezcla de 10 g de 2,3-di-(4-metoxifenil)-5,6-dimetil-benzofurano y 50 g de hidrocloreuro de piridina se calienta durante 2 1/2 horas a 210° bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfria a 100° y a esta temperatura se vierte bajo agitación sobre 250 cc de ácido clorhídrico 6-n. El precipitado cristalino se separa por fil-  
10 tración y se recristaliza en cloroformo; se obtiene así el 2,3-di-(4-hidroxifenil)-5,6-dimetilbenzofurano del p.f. 195 - 196°.

#### Ejemplo 6

15 24,0 g de 2,3-di-[4-(1-etoxicarbonil-etoxi)-fenil]-5,6-dimetilbenzofurano se disuelven en 1,5 litros de alcohol etílico y se pone alcalino mediante adición de 480 cc de lejía sódica 2-n. La solución se agita durante 20 horas a una temperatura de 40°. Tan pronto como el alcohol etílico se haya evapora-  
20 do en vacío, se ajusta la solución acuosa residual a un pH de 0 a 1 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y se extrae dos veces, cada una con 500 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan aún tres veces, cada una con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapora. El 2,3-di-[4-(1-carboxietoxi)-fenil]-5,6-dimetil-  
25 benzofurano funde, después de recristalizar en acetato de etilo-ciclohexano, a 183 - 185°.

Ejemplo 7

8,3 g de 2-metil-3- $\sqrt{4}$ -hidroxifenil]-benzofurano y 6,5 g de potasa anhídoro se calientan en 200 cc de etilmetilcetona bajo nitrógeno a 35°. Después se gotean lentamente 10,7 g de 2-bromo-heptanato de etilo y a continuación se calienta durante 20 horas bajo intensa agitación al reflujo. La mezcla de reacción se enfría a 50° y a temperatura se separa por succión. El residuo de filtración se lava ulteriormente con 800 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces, cada una con un litro de agua, se seca sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapora en vacío. El residuo se destila fraccionadamente en alto vacío. La fracción, que se obtiene a 180° y 0,2 Torr, es el 2- $\sqrt{4}$ -(2-metil-3-benzofuranil)-fenoxi]-heptanato de etilo.

15 Ejemplo 8

10,0 g de 2- $\sqrt{4}$ -(2-metil-3-benzofuranil)-fenoxi]-heptanato de etilo se disuelven en 200 cc de alcohol etílico y mediante adición de 80 cc de lejía sódica 2-n se pone fuertemente alcalino. La solución se agita durante 20 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 40°. Después se evapora en vacío el alcohol etílico, la fase acuosa residual se ajusta mediante adición de ácido clorhídrico 2-n a un pH de 0 hasta 1, y se extrae tres veces, cada una con 300 cc de dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavan aún dos veces, cada una con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora en vacío. El aceite residual se disuelve en 30 cc de alcohol metílico, se agita con 1 g de carbón activo durante 5 minutos y se filtra con ayuda de un preparado de polvo de celulosa (Hyflo). El filtrado claro e incoloro se diluye con agua hasta un ligero enturbiamiento. El ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-metil-3-benzofuranil)-fenoxi]-heptá-

nico funde a 121,5 - 123°.

Ejemplo 9

4 g de 2-metil-3-[4-hidroxifenil]-benzofurano se disuelven en 50 cc de acetona y se mezcla con 3,5 g de hidróxido  
5 sódico. A esto se le gotean lentamente 2,25 g de cloroformo y la solución se calienta durante 5 horas bajo nitrógeno y agitación al reflujo. Se enfría a 10 hasta 15° y los cristales se separan por filtración. La sal sódica del ácido 2-metil-2-[p-(2-metil-3-benzofuranil)-fenoxi]-propiónico se disuelve en 500 cc  
10 de agua, la solución se filtra y el filtrado se ajusta a un pH de 0 a 1 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n, se extrae dos veces, cada una con 350 cc de dietiléter, las fases orgánicas se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. El ácido 2-metil-2-[4-(2-metil-3-benzofuranil)-fenoxi]-  
15 propiónico, funde, después de cristalizar en hexano, a 143 - 144°.

Ejemplo 10

2,5 g de 2-[4-hidroxifenil]-benzofurano se disuelven en 37 cc de acetona y bajo nitrógeno se hace reaccionar con 2,6  
20 g de hidróxido sódico de análisis puro. Después se gotean lentamente 1,67 g de cloroformo y la solución se calienta durante 3 horas bajo reflujo. Seguidamente se enfría la solución a 10 - 15°, se filtra y los cristales se lavan con 10 cc de acetona. La sal sódica del ácido 2-metil-2-[p-(2-benzofuranil)-fenoxi]-  
25 propiónico se disuelve en 500 cc de agua, la solución se acidifica mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y se extrae dos veces, cada una con 350 cc de dietiléter. Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora. El ácido 2-metil-2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-propiónico

funde, después de recrystalizar en éter-benceno-hexano, a 178 - 181°.

Ejemplo 11

5 15,0 g de 2-[4-hidroxifenil]-5-flúor-benzofurano y  
11,8 g de potasa anhídoro se calientan en 260 cc de metiletil-  
cetona bajo nitrógeno a 35°, y después se gotean bajo agitación  
18,6 g de 2-bromo-heptanato de etilo, a continuación se calien-  
ta la solución durante 20 horas bajo reflujo. La suspensión  
de reacción se enfría entonces a 50°, se separa por succión y  
10 se enjuaga ulteriormente dos veces con 200 cc de acetato de  
etilo. El filtrado se lava entonces tres veces con 200 cc de  
agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se separa  
por filtración y se concentra en vacío. El residuo se libera  
a continuación mediante calentamiento durante 2 horas en alto  
15 vacío a 100° de los componentes volátiles. Los cristales resi-  
duales se recrystalizan en hexano. El 2-[4-(5-flúor-2-benzofu-  
ranil)-fenoxi]-heptanato de etilo funde a 67°.

El producto de partida se pueden obtener como sigue:

20 Una mezcla de 202 g de bromuro 4-metoxi-fenacílico,  
100 g de 4-flúor-fenol y 124,6 g de potasa en 1500 cc de  
etilmetilcetona anhídoro se calientan bajo una atmósfera de nitró-  
geno durante 5 horas al reflujo y después se vierte bajo agita-  
ción en 2500 cc de una mezcla de hielo-agua. La fase acuosa se  
extrae 4 veces, cada una con 250 cc de acetato de etilo y las  
25 fases orgánicas reunidas se lavan con 2000 cc de agua, se seca  
sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora bajo presión redu-  
cida. El residuo se recrystaliza en etanol y da el 4-metoxifena-  
cil-4'-flúorfenil-éter, del p.f. 92 - 94°.

Una mezcla de 197 g de 4-metoxifenacil-4'-flúorfenil-

éter y 551 g de ácido polifosfórico en 3650 cc de xileno se calienta durante 8 horas al reflujo bajo agitación y después se enfría a 80°. La fase xilénica se separa a esta temperatura; la fase ácido polifosfórica se extrae aún dos veces, cada una con 200 cc de xileno a 80°. La soluciones orgánicas reunidas se lavan cada vez dos veces, en cada caso con 1000 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El 2-(4-metoxifenil)-5-flúorbenzofurano funde a 152°, después de recristalizar en metanol.

Una mezcla de 120 g de 2-(4-metoxifenil)-5-flúorbenzofurano y 426 g de hidrocloreuro de piridina se calientan durante 1 1/2 horas a 210° bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo agitación. La mezcla se enfría a 100° y a esta temperatura se gotean 500 cc de ácido clorhídrico 6-n. El 2-(4-hidroxifenil)-5-flúorbenzofurano se obtiene como precipitado cristalino, se separa por filtración y se lava con 500 cc de agua. Después de recristalizar en una mezcla 9:1 de hexano e isopropanol, funde el producto a 204 - 205°.

#### Ejemplo 12

10,0 g de 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-heptanato de etilo se disuelven en 350 cc de alcohol etílico y mediante adición de 105 cc de lejía sódica 2-n la solución se pone alcalina. Esta solución se agita durante 20 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 40°. Después se evapora el alcohol etílico en vacío, la solución acuosa residual se ajusta a un pH de 0 a 1 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y se extrae tres veces con 250 cc de acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan dos veces con 200 cc de agua, se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora en vacío. El ácido 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-heptánico se recristaliza

en ciclohexano y funde a 158°.

Ejemplo 13

22 g de 2-[4-hidroxifenil]-5-flúor-benzofurano y 17,8 g de potasa anhídrido se calientan en 410 cc de etilmetilcetona bajo nitrógeno a 35°. Se gotean entonces lentamente 21,2 g de 2-bromopropionato de etilo y a continuación se calienta durante 20 horas bajo intensa agitación al reflujo. Se enfría entonces la mezcla de reacción a 50° y a esta temperatura se separa por succión. El residuo se lava ulteriormente con 1 litro de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se separa por succión y el disolvente se retira en vacío. El residuo se recrystaliza en hexano. El 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-propionato de etilo funde a 95 - 96°.

Ejemplo 14

8,7 g de 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-propionato de etilo se disuelven en 367 cc de alcohol etílico y mediante adición de 107 cc de lejía sódica 2-n se pone alcalino. La solución de reacción se agita durante 20 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 40°. Después se separa el alcohol etílico por evaporación en vacío, la solución acuosa residual se ajusta a un pH de 0 a 1 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y se extrae dos veces, cada una con 350 cc de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se lavan dos veces con 400 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se separa por filtración y se evapora en vacío. El ácido 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-propiónico funde, después de recrystalizar en tolueno, a 182 - 184°.

Ejemplo 15

25,0 g de 2-[4-hidroxifenil]-5-flúor-benzofurano y 20,2 g de potasa anhídrido se calientan en 465 cc de metiletilcetona bajo nitrógeno a 35°. Después se gotean lentamente 22,2 g de bromoacetato de etilo y a continuación se calienta durante 20 horas bajo intensa agitación al reflujo. A continuación se enfría la solución de reacción a 50° y a esta temperatura se separa por succión. El residuo de filtración se lava ulteriormente con 1 litro de acetato de etilo, las soluciones orgánicas se lavan tres veces con 600 cc de agua, se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se separa por succión y el disolvente se evapora en vacío. El 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-acetato de etilo se recrystaliza en n-heptano y funde a 123-124°.

Ejemplo 16

9,7 g de 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-acetato de etilo se disuelven en 427 cc de alcohol etílico y mediante adición de 124 cc de lejía sódica 2-n se pone alcalino. La solución de reacción se agita durante 20 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 45°. Después se evapora el alcohol etílico en vacío, la solución acuosa residual se ajusta a un pH de 0 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y se extrae dos veces, cada una con 400 cc de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se lavan dos veces con 400 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora en vacío. El ácido 2-[4-(5-flúor-2-benzofuranil)-fenoxi]-acético se recrystaliza en 200 cc de alcohol isopropílico y funde a 209-211°.

Ejemplo 17

12,5 g de 2-[4-hidroxifenil]-benzofurano y 9,0 g de potasa anhidro se calientan en 250 cc de metiletilcetona bajo nitrógeno a 35°. Después se gotea bajo agitación lentamente  
5 10 g de bromoacetato de etilo y a continuación se calienta durante 27 horas al reflujo bajo intensa agitación. Se enfría entonces a 60° y a esta temperatura se separa por succión. El residuo de filtración se lava ulteriormente con 850 cc de acetato de etilo. Los filtrados reunidos se lavan tres veces con 800  
10 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se evapora en vacío. El 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-acetato de etilo se recrystaliza en ciclohexano y funde a 123 - 124°.

Ejemplo 18

6,4 g de 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-acetato de etilo se disuelve en 200 cc de alcohol etílico, y se pone alcalino mediante adición de 110 cc de lejía sódica 2-n. La solución de reacción se agita durante 20 horas bajo nitrógeno a una temperatura de 45°. Después se evapora el alcohol etílico en vacío, la suspensión acuosa residual se ajusta mediante adición de ácido  
20 clorhídrico 2-n a un pH de 0 y se extrae dos veces, cada una con 300 cc de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas se lavan aún tres veces con 400 cc de agua, se reúnen, se seca sobre sulfato sódico, se separa por filtración y se evapora en vacío. El ácido 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-acético se recrystaliza  
25 en alcohol isopropílico y funde a 207 - 209°.

Ejemplo 19

20,0 g de 2 (ó 3)-(4-hidroxifenil)-benzo/b/tiofeno y 16,3 g de potasa anhidro se calientan en 375 cc de metiletilcetona bajo nitrógeno a 35°. Después se gotean bajo agitación

19,4 g de 2-bromopropionato de etilo y a continuación se calienta durante 20 horas bajo reflujo y agitación. Se enfría entonces la suspensión a 50°, a esta temperatura se separa por succión y el producto filtrado se lava ulteriormente con 1 litro  
5 de acetato de etilo. Los filtrados reunidos se lavan ulteriormente tres veces con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se separa por filtración y el disolvente se evapora en vacío. El 2(ó 3)-[4-(2-benzo[b]tienil)-fenoxi]-propionato de etilo se recristaliza en hexano y funde a 110°.

10 El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 160 g de bromuro 4-metoxifenacílico, 77 g de tiofenol y 96 g de carbonato potásico en 350 cc de acetona anhídoro se calientan durante 4 horas bajo reflujo y después se vierte en 2000 cc de una mezcla de hielo-agua. Se agita durante  
15 rante 30 minutos a 20°, el precipitado cristalino se separa por filtración y se lava con 5000 cc de agua. Después de recristalizar en etanol funde el 4-metoxifenacil-feniltioéter a 87°.

Una mezcla de 155 g de 4-metoxifenacil-fenil-tioéter y 465 g de ácido polifosfórico en 2800 cc de xileno se calienta durante 15 horas bajo reflujo, después se enfría a 110° y  
20 la fase xilénica sobrenadante se separa por decantación; la fase ácido polifosfórica se extrae ulteriormente dos veces a 110°, cada vez con 1000 cc de xileno. Las soluciones de xileno reunidas se evaporan a la mitad de su volúmen, después se enfría  
25 a temperatura ambiente; el precipitado formado se separa por filtración y se recristaliza bajo adición de un preparado de carbón activo (Norita). El 2(ó 3)-(4-metoxifenil)-benzo[b]tiofeno así obtenido funde a 191°.

Una mezcla de 43 g de 2(ó 3)-(4-metoxifenil)-benzo[b]tiofeno y 160 g de hidrocioruro de piridina se calienta durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno a 210°, después  
30

se vierte bajo agitación en 600 cc de ácido clorhídrico 6-n. La fase acuosa se extrae tres veces, cada una con 300 cc de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas reunidas se lavan consecutivamente dos veces, cada una con 500 cc de ácido clorhídrico 2-n, y dos veces, cada vez con 500 cc de agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en acetonitrilo y da el 2(ó 3)-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofeno, p.f. 228°.

Ejemplo 20

6,3 g de 2(ó 3)-[4-(2-benzo[b]tienil)-fenoxi]-propionato de etilo se disuelven en 272,5 cc de alcohol etílico y se pone alcalino con 80 cc de lejía sódica 2-n. La solución de reacción se agita durante 20 horas a una temperatura de 40°. Después se evapora el alcohol etílico en vacío, la fase acuosa residual se ajusta a un pH de 0 mediante adición de ácido clorhídrico 2-n y se extrae dos veces, cada una con 350 cc de acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se separa por succión y se evapora en vacío. El ácido 2(ó 3)-[4-(2-benzo[b]tienil)-fenoxi]-propiónico se recristaliza en acetonitrilo y funde a 220°.

Ejemplo 21

En forma análoga se pueden obtener, mediante selección adecuada de los productos de partida, los compuestos siguientes:

2[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-butirato de etilo, p.f. 66 - 68°.  
ácido 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-butírico, p.f. 173-175°.  
2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-dodecanato de etilo, p.f. 53-54° y  
ácido 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-dodecánico, p.f. 135-137°.  
ácido 2-[4-(2-benzofuranil)-fenoxi]-nonánico, p.f. 146-148°  
y su éster de etilo del p.f. 57-58,5°.

Ejemplo 22

El 2- $\sqrt{4}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -heptanato de (3-piridilmetilo), p.f. 91-92<sup>o</sup>, se puede obtener, por ejemplo, mediante tratamiento de la sal sódica del ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -heptánico con hidrocioruro de bromuro 3-piridilmetílico.

Ejemplo 23

En forma análoga se pueden obtener mediante selección adecuada de los productos de partida los compuestos siguientes:

2- $\sqrt{3}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -heptanato de etilo, p.f. 37 - 38<sup>o</sup>,  
2- $\sqrt{3}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propionato de etilo, p.eb. 176 - 177<sup>o</sup> (a 0,12 Torr),  
el ácido 2- $\sqrt{3}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -heptánico, como hemihidrato, p.f. 147 - 149<sup>o</sup>,  
ácido 2- $\sqrt{3}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -propiónico, p.f. 144 - 146<sup>o</sup>,  
ácido 2-metil-2-m-(benzofuranil)-fenoxi-propiónico, p.f. 129 - 130<sup>o</sup>.

Ejemplo 24

Tabletas, conteniendo 0,1 g de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -heptancarboxílico, se pueden obtener como sigue:

Composición (para 10.000 tabletas):

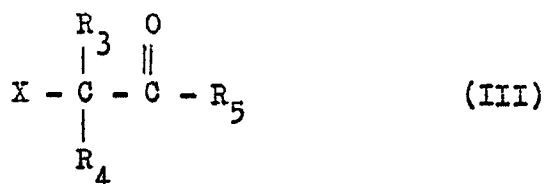
Acido 2- $\sqrt{4}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi $\sqrt{7}$ -heptancarboxílico	50,00 g
Lactosa	670,00 g
Fécula de trigo	205,00 g
Acido silícico coloidal	50,00 g
Estearato de magnesio	5,00 g
Talco	20,00 g
Agua	q.s.

El ácido 2- $\sqrt{4}$ -(2-benzofuranil)-fenoxi<sup>7</sup>-heptancarboxílico se mezcla con una parte de la fécula de trigo, con la lactosa y el ácido silícico coloidal y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con cinco veces su cantidad de agua en el baño maría y la mezcla pulverulenta de arriba se amasa con este engrudo, hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica. La masa plástica se impulsa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla, se seca y el granulado seco se pasa de nuevo a través de un tamiz. Después se mezcla con la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla obtenida se prensa a tabletas de 0,1 g (con muesca de rotura).

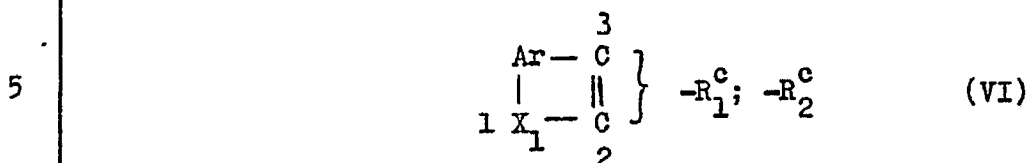
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



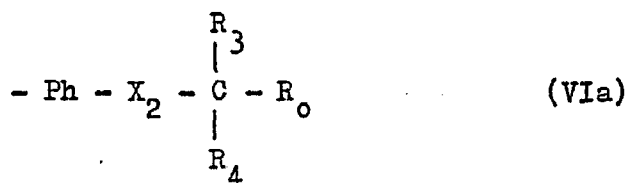
sal del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula



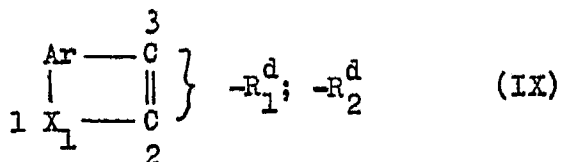
donde X significa un hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o en un compuesto de fórmula



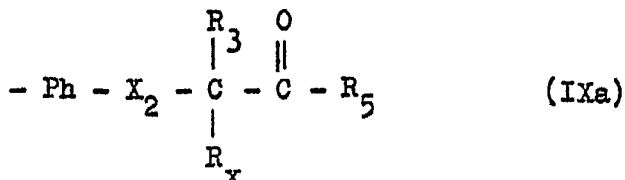
donde  $\text{R}_1^{\text{c}}$  significa el grupo de fórmula



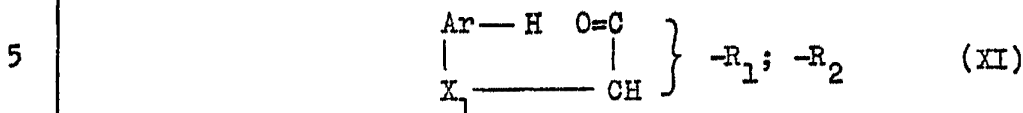
10 donde  $\text{R}_0$  representa un resto transformable en un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, de fórmula  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$  (Ib), y  $\text{R}_2^{\text{c}}$  significa  $\text{R}_2$  o el grupo de fórmula VIa, donde uno de los restos  $\text{R}_1^{\text{c}}$  y  $\text{R}_2^{\text{c}}$  se encuentra en la posición 2 y el otro en la posición 3, el grupo  $\text{R}_0$  se transforma en el grupo de fórmula  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$  (Ib), o en un compuesto de fórmula



15 donde  $\text{R}_1^{\text{d}}$  significa el resto de fórmula



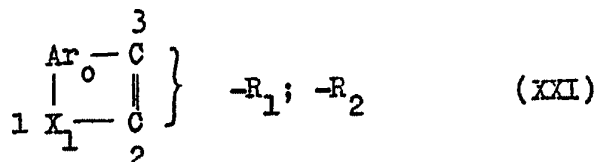
y  $\text{R}_x$  representa un resto disociable, y donde uno de los restos  $\text{R}_1^a$  y  $\text{R}_2^b$  se encuentra en la posición 2 y el otro en la posición 3, se disocia el resto  $\text{R}_x$ , o un compuesto de fórmula



donde uno de los restos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  significa el grupo carbonilo y el otro sustituye el grupo metileno, se cierra el anillo, o en un compuesto de fórmula



donde  $\text{X}_1$  significa oxígeno, se cierra el anillo, o en un compuesto de fórmula



donde  $\text{Ar}_0$  significa 3,4,5,6-tetrahidro-1,2-fenileno, en caso dado sustituido,  $\text{X}_1$  significa oxígeno, y uno de los restos  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se encuentra en la posición 2 y el otro en la posición 3,  $\text{Ar}_0$  se deshidrata al 1,2-fenileno, en caso dado sustituido, y, si se desea, un compuesto de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o una sal obtenida se transforma en el compuesto libre o en otra sal, o un compuesto obtenido con un

grupo formador de sal se transforma en una sal, y/o una mezcla de isómeros se separa en los isómeros.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto de fórmula II o una sal del mismo se hace reaccionar con una cetona de fórmula  $R_3-C(=O)-R_4$  (VIII), donde  $R_3$  y  $R_4$  significan alquilo inferior, y un trihalógenometano en presencia de una base fuerte, formándose in situ un producto de partida de fórmula VI, donde  $R_0$  significa trihalógenometilo.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se parte de un compuesto, que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio, y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o en un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción.

15 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque un componente de reacción se emplea, en caso dado, en forma de sus derivados, tal como sales, y/o en forma de mezclas de isómeros o de isómeros puros.

20 5.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido alcancarboxílico heterocíclicamente sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 50 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 MAYO 1977

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

Firmado: L. Geste Fernández

