

172829

P. 4693.
Case 22.-

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**



1946

8 MAR. 1946

172829

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

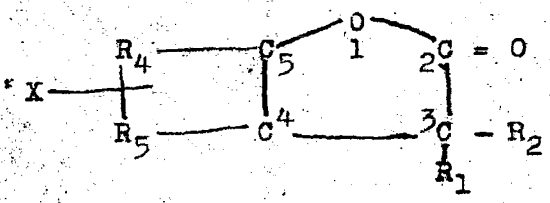
por VEINTE años

a nombre de ABBOTT LABORATORIES, entidad norteamericana, establecida en 14th, Street and Sheridan Road, North Chicago, Illinois, Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE PREPARAR SUSTANCIAS TERAPEUTICAS DE PROPIEDADES ANTIESPASMODICAS".

Este invento tiene como objeto la preparación de sustancias terapéuticas excepcionalmente ventajosas y eficaces que, entre otras propiedades deseables, poseen un efecto relajador sobre los músculos no estriados.

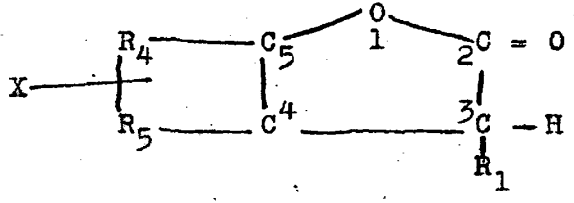
El invento consiste en un método de preparar sustancias terapéuticas en forma de composiciones de furanona de la fórmula



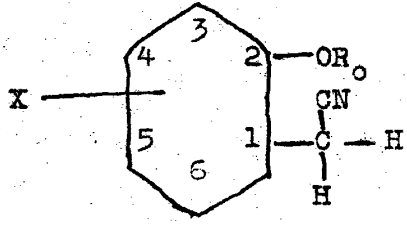
10 en la cual X es uno o más sustituyentes hidrógeno, halógeno o



hidrocarburo, R_1 es hidrógeno, un radical hidrocarburo o un radical hidrocarburo sustituido, R_2 es un grupo que contiene un átomo de nitrógeno y por lo menos un átomo de carbono junto al anillo de furanona y R_4 y R_5 forman una cadena de átomos de carbono unida en sus extremos a los átomos de carbono de las posiciones 4 y 5 de la combinación; método que comprende partir de una combinación de benzofuranona, que incluye la cadena R_4-R_5 de átomos de carbono unida con un anillo de furanona ya cerrado y el cual tiene el grupo R_1 ya sustituido en posición 3, combinación que tiene la fórmula



substituyendo el hidrógeno restante de la posición 3 con un metal alcalino, reemplazando luego el metal alcalino con el grupo R_2 para producir la combinación deseada; o partir de una combinación de cianuro que incluye la cadena R_4-R_5 de átomos de carbono y que tiene unidos a algunos de los átomos de carbono de tal cadena, los elementos para formar un anillo de furanona cerrado unido con dicha cadena, cuyos elementos son: (1) un átomo de oxígeno en combinación con un grupo (R_0) reemplazable por hidrógeno en ácido o álcali calientes y (2) un átomo de carbono al cual están unidos dos átomos de hidrógeno y un grupo cianógeno, por ejemplo: una combinación bencil-cianuro de la fórmula



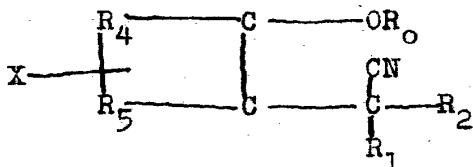
25



172829

- 3 -

substituyendo uno de los dos hidrógenos mencionados con un metal alcalino y substituyendo luego tal metal con el grupo R_1 o el R_2 , reemplazando después el otro hidrógeno con el otro de los citados grupos mediante la repetición del procedimiento que se acaba
5 de mencionar, formando así una combinación de la fórmula



transformando a continuación OR_0 a OH y CN a $COOH$ mediante calentamiento con ácido o álcali y condensando luego OH con $COOH$
10 para cerrar el anillo de furanona y producir la combinación deseada; extrayendo y purificando finalmente la combinación deseada.

Se observará que la exposición anterior describe dos procedimientos paralelos y los ejemplos que siguen darán diversas ilustraciones específicas de cada uno de ellos. Se apreciará que ambos procedimientos dan por resultado una combinación que tiene una cadena de átomos de carbono unida a un anillo de furanona cerrado. Además, la combinación final de cada procedimiento tiene los grupos R_1 y R_2 unidos al átomo de carbono de la posición 3, pero que al comienzo de unos de los procedimientos el anillo de furanona está cerrado y el grupo R_1
15 está ya unido al átomo de carbono en la posición 3, añadiéndose entonces el grupo R_2 , al paso que el otro procedimiento exige primero la unión de los grupos R_1 y R_2 a un átomo de carbono al cual está unido también un grupo cianógeno y que a su vez
20 está unido a uno de los átomos de carbono a que está enlazada la cadena R_4-R_5 de átomos de carbono y luego, subsiguientemente, produce el cierre del anillo de furanona.
25



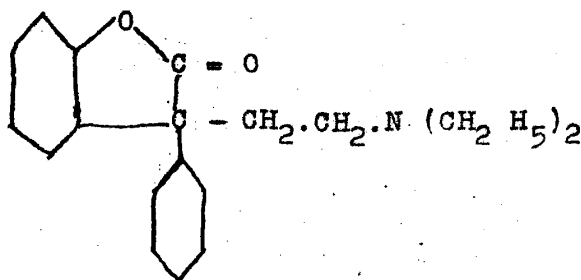
172829

- 4 -

MAR 1946

Los siguientes ejemplos ilustran el primero de estos dos procedimientos.

Ejemplo 1 A



34.5 g. (g. = gramos) de sodio metálico se reducen a polvo bajo 300 cc. de tolueno calentando el sodio y el tolueno en un matraz equipado con agitador y condensador de reflujo a temperatura suficiente para fundir el sodio, agitando vigorosamente con enfriamiento hasta que las partículas de sodio solidifican, y diluyendo luego con dos litros de benceno. A esta suspensión se añaden, en porciones, 315 g. de 3-fenil-2(3)-benzofuranona, agitando. Finalmente, el calentamiento con reflujo es necesario para disolver todo el sodio. Después de enfriar en un baño de hielo la solución resultante, se añaden lentamente 227 g. de cloruro β -dietilaminoetílico. Luego se agita la mezcla a la temperatura ambiente durante 60 horas.

El producto de reacción se extrae con ácido clorhídrico diluido. El hidrocloreuro del producto puede separar como un aceite espeso en solución concentrada. Los extractos combinados se tratan con carbonato sódico en exceso y la base liberada se extrae a su vez con éter. Concentrando los extractos etéreos y destilando el residuo, se obtienen 402 g. de 3-(β -dietilaminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de ebullición



Análogamente, empleando cloruro \checkmark -dietilamino-propílico, se obtiene la base 3-(\checkmark -dietilaminopropil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de ebullición 187-189° C a 2 mm.

n_D^{24} 1.5510. La sal hidrocioruro funde a 170-171° C.

5

Ejemplo 1 G.

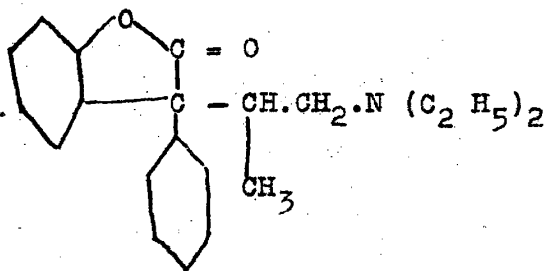
De forma similar, excepto en que los reactivos se calientan con reflujo en una solución de toluol, se obtienen:

(1) Empleando cloruro β -di-n-butilamino etílico, la base 3-(β -di-n-butilamino etil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de ebullición 210-212° C a 2 mm., n_D^{28} 1.5383, con rendimiento de 74%. La sal hidrocioruro funde a 120-121° C.

(2) Empleando cloruro \checkmark -di-n-butilamino propílico, la base 3-(\checkmark -di-n-butilamino propil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de ebullición 209-210° C a 1 mm., n_D^{29} 1.5278. La sal hidrocioruro funde a 136-137° C.

15

Ejemplo 2 A.



20

5 g. de hidruo sódico al 50% en parafina se añaden con agitación a 25 cc. de toluol seco. Después de dilución de la suspensión de hidruo sódico con 100 cc. de éter absoluto, se añaden por partes 21 g. de 3-fenil-2(3)-benzofuranona. La agitación se prosigue hasta que la solución es completa. La adición de 15.0 g. de cloruro β -dietilamino-isopropílico se conti-

25



1946

172829

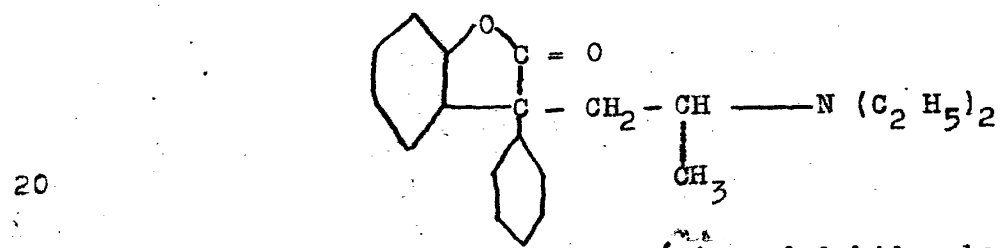
núa con 19 horas de calentamiento con reflujo y agitación. La separación de la nueva base se lleva a cabo como en el Ejemplo 1 A. La 3-(α -metil- β -dietilaminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona tiene un punto de ebullición de 174-175° C a 2 mm.,
 5 n_D²⁵, 1.5581 y se obtiene con un rendimiento de 80%.

Ejemplo 2 B.

El hidrocioruro preparado tratando la base producida en el ejemplo 2 A con cloruro de hidrógeno etéreo consiste en una mezcla de las dos formas racémicas posibles y funde a
 10 195-205° C. Por medio de cristalización fraccionada desde un disolvente de acetona-éter se aísla el diastereoisómero de punto de fusión más elevado, punto de fusión 222-224° C.

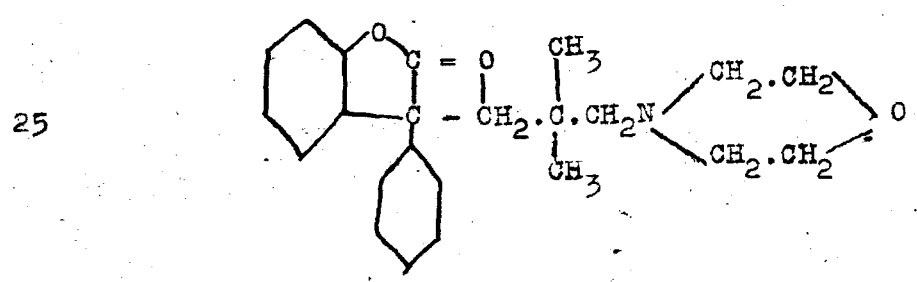
Ejemplo 2 C.

De modo análogo y empleando cloruro β -dietilaminopropílico se obtiene la base 3-(β -dietilaminopropil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de ebullición 168-169° C a 1 mm.,
 15 n_D²⁵ 1.5590, que tiene la fórmula



La mezcla de las dos formas racémicas del hidrocioruro, funde a 191-203° C.

Ejemplo 3 A.





172829

La sal sódica de 21.0 g. de 3-fenil-2(3)-benzofurana-
nona se prepara por su adición gradual a una suspensión de 5 g.
de hidruro sódico-parafina al 50% en 200 cc. de benzol seco.
Después de la adición de 20.0 g. de cloruro γ -morfolino- β, β -
5 dimetilpropílico la mezcla se calienta con reflujo y se agita du-
rante 20 horas. Siguiendo el procedimiento de aislamiento des-
crito en el ejemplo 1 A, se obtiene la 3-(γ -morfolino- β, β -
dimetilpropil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, como un aceite de
punto de ebullición 219-220° C a 2 mm., n_D^{25} 1.5618. El rendi-
10 miento es de 73% cuando se corrige para la recuperación de algo
de la cloro-alquilmorfolina no reaccionada. La base libre soli-
difica y funde a 94.5-95.5° C., después de cristalización desde
éter de petróleo.

Ejemplo 3 B.

15 El hidrocioruro que puede ser preparado por tra-
tamiento de la base producida en el ejemplo 3 A con cloruro de
hidrógeno etéreo es cristalizado desde alcohol isopropílico y
funde a 219-220.50° C.

Ejemplo 3 C.

20 De modo análogo, excepto en que la mezcla de reac-
ción se mantiene a 35° C en lugar de calentarlo con reflujo, se
obtienen:

(1) Empleando cloruro β -morfolinoetílico, la ba-
se 3-(β -morfolinoetil)-3-fenil-2(3)benzofuranona, punto de
25 ebullición 225-227° C a 4 mm. con rendimiento de 66%. La base
solidifica y funde a 95.5-96.5° C. El hidrocioruro funde a
211-212° C.

(2) Empleando cloruro β -piperidinetílico, la

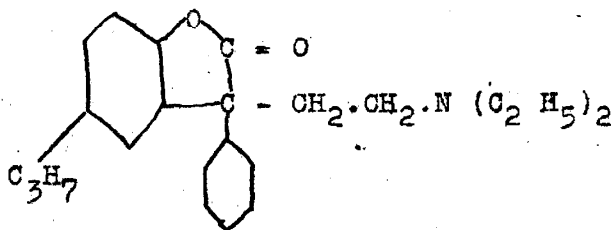


AR. 1946 7 2829

base 3-(β -piperidinstil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, de punto de fusión 88-89° C. El hidrocloreuro funde a 214-215° C.

(3) Empleando cloruro γ -morfolinopropílico, la base 3-(γ -morfolinopropil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, con punto de fusión 83-84° C. El hidrocloreuro funde a 237-238° C.

Ejemplo 4 A.



10 Una mezcla de la sal sódica producida por el método del ejemplo 3 A partiendo de 21.5 g. de 5-n-propil-3-fenil-2(3)-benzofuranona producida como en el ejemplo 16 y 12.0 g. de cloruro β -dietilaminoetílico en 300 cc. de benzol se agita a la temperatura ambiente durante 60 horas. El producto de reacción se prepara como se dijo antes en el ejemplo 1 A. La 5-n-propil-3-(β -dietilaminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona destila a 207-208° C. a 3 mm., n_D^{24} 1.5480. El rendimiento es de 75% de la teoría.

Ejemplo 4 B.

20 El hidrocloreuro obtenido tratando la base producida en el ejemplo 4 A con cloruro de hidrógeno etéreo es cristalizado desde acetato etílico y funde a 131-133° C.

Ejemplo 4 C.

25 Por un procedimiento similar al del ejemplo 4 A, usando 5-metil-3-fenil-2(3)-benzofuranona como combinación a alcoholar, se produce, con rendimiento de 75%, la base 5-metil-3-(β -dietilaminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, de punto de



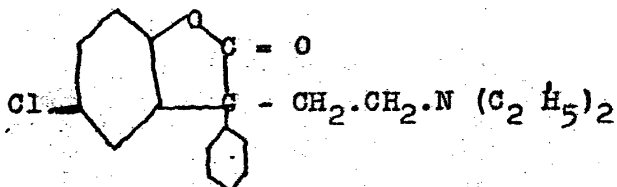
172829

1946

ebullición 196° C, a 4 mm., n_D²⁴ 1.5591. El hidrocioruro obtenido tratando esta base con cloruro de hidrógeno etéreo funde a 143-144.5° C.

Ejemplo 5 A.

5



20.2 g. de 5-cloro-3-fenil-2(3)-benzofuranona se convierten en su sal sódica como en el ejemplo 1 A y se condensan en benzol con 11.5 g. de cloruro β -dietilaminoetilico agitando a la temperatura ambiente durante dos horas y calentando finalmente con reflujo durante tres horas. La fracción básica aislada en la forma que se indica solidifica al extraer el disolvente. El rendimiento de 5-cloro-3-(β -dietilamino-etil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, que funde a 94-95° C, después de cristalización desde ciclohexano, es de 70%.

15

Ejemplo 5 B.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1 B la citada base se convierte en el hidrocioruro que puede ser cristalizado desde una mezcla de alcohol absoluto y éter. Funde a 187-188° C.

20

Ejemplo 5 C.

De modo análogo y empleando 5-bromo-3-fenil-2(3)-benzofuranona, se obtiene la base 5-bromo-3-(β -dietilaminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de ebullición 205-206° C a 4 mm., n_D²⁶ 1.5808. El rendimiento es de 71% de la teoría. La base solidifica con el tiempo y funde a 90-92° C. El hidrocioruro de este material funde a 178-179° C.

25

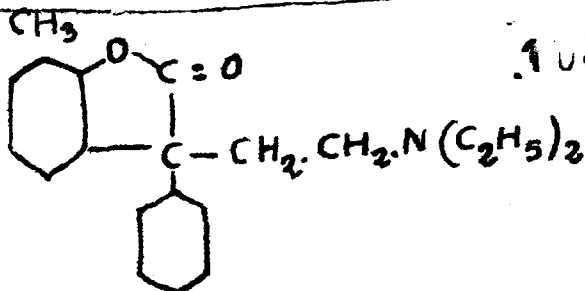
Ejemplo 6 A.

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

11 -



172829



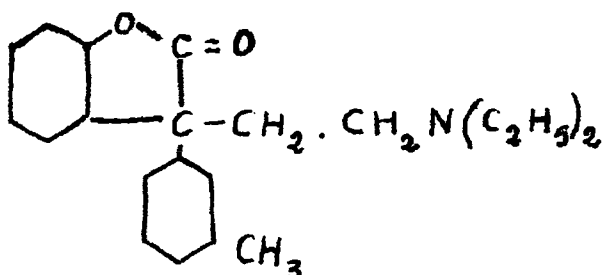
5 Agitando 4.3 g. de 7-metil-3-fenil-2(3)-benzo-furana
nona en la forma de su sal sódica con 2.6 g. de cloruro β -di-
etilaminoético en un medio bencénico a temperatura ambiente du-
rante 18 horas, se obtiene la nueva base con rendimiento de 69%.
La 7-metil-3-(β -diethyl-aminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona
hierva a 193-194° C a 4 mm. n_D^{24} 1.5577.

10

Ejemplo 6 B.

El hidrocioruro de la mencionada base funde a 171.5°
C- 173° C después de cristalización desde acetona-éter.

Ejemplo 7 A.



15

La condensación se realiza agitando la sal sódica
de la 3-(m-tolil)-2(3)-benzofuranona con el cloruro β -diethyla-
minoético a 25° C durante 18 horas. La 3-(β -diethylaminoetil)-
20 -3-(m-tolil)-2(3)-benzofuranona tiene un punto de ebullición de
183-185° C a 3 mm., n_D^{25} 1.5585.

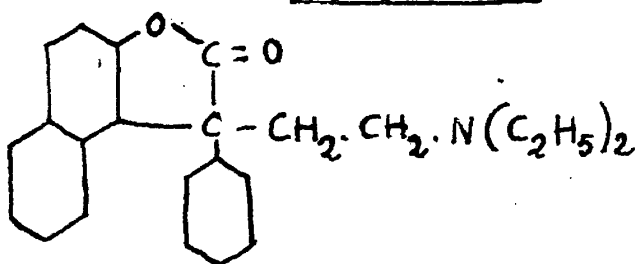
Ejemplo 7 B.

El hidrocioruro de la base mencionada puede cris-
talizarse desde acetona-éter y funde a 147.5°-149° C.



10 6 47

Ejemplo 8 A.



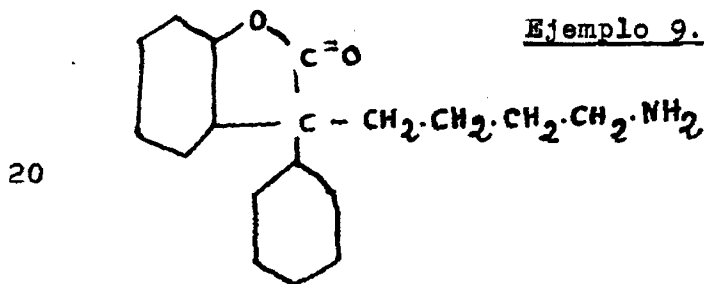
5 Una suspensión en benzol de la sal sódica de 26.0 g. de 4.5-benzo-3-fenil-2(3)-benzofuranona y 13.5 g. de cloruro β -diethylaminoetilico se agita a 25° C durante una hora, luego se calienta con reflujo y se agita durante 15 horas.

10 Siguiendo el proceso habitual de aislamiento, el hidrocioruro de la 4,5-benzo-3-(β -diethylaminoetil)3-fenil-2(3)-benzofuranona se separa durante la extracción ácida, con un rendimiento de 59%. Cristalizando desde alcohol isopropílico se alcanza un punto de fusión de 184-185° C.

Ejemplo 8 B.

15 La base libre que se liberta por tratamiento de la sal mencionada con carbonato sódico solidifica y funde a 98.5-99.5° C después de cristalización desde alcohol.

Ejemplo 9.



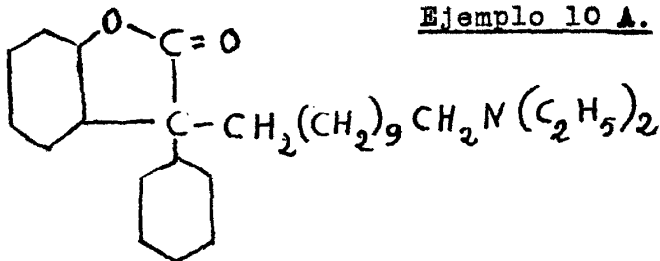
25 Una solución en benzol de la sal sódica de 50 g. de 3-fenil-2(3)-benzofuranona y 36 g. de γ -bromobutironitrilo se calientan con reflujo y se agitan durante 24 horas. El lavado con agua es seguido por concentración de la solución bencénica.



El residuo de 45 g. cristaliza desde alcohol dando 3-(γ-cyano-propil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de fusión 98-99° C.

El nitrilo mencionado, 27.7 g. se disuelve en una solución de 12 g. de hidróxido potásico en 100 c.c. de alcohol metílico y se hidrogena a 125° C a 63 Kgs. de presión con catalizador de níquel tipo Raney. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El cierre del anillo se consigue con cloruro tionílico como en el ejemplo 15 A. Esto es necesario porque la reducción alcalina ha abierto el anillo de furanona, que debe cerrarse de nuevo. El residuo que queda después de extraer el disolvente, y el reactivo en exceso se trata con una pequeña cantidad de agua. El material sólido (27.8 g.) es separado por filtración y cristalizado desde una mezcla alcohol-éter con lo cual se obtiene el hidrocloreto de 3-(ω-amino-butyl)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, punto de fusión 108-110°C.

Ejemplo 10 A.



Una solución en benzol de la sal sódica de 19 g. de 3-fenil-2(3)-benzofuranona y 22 g. de cloruro ω-dietilaminoundecílico se calienta con reflujo durante 20 horas. Después de lavar con agua, la capa de benceno se concentra y el aceite residual se destila. Se obtiene 3-(ω-dietilaminoundecil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, de punto de ebullición 205°C-210°C a 0.1 mm., n_D²⁶ 1.5224.

Ejemplo 10 B.

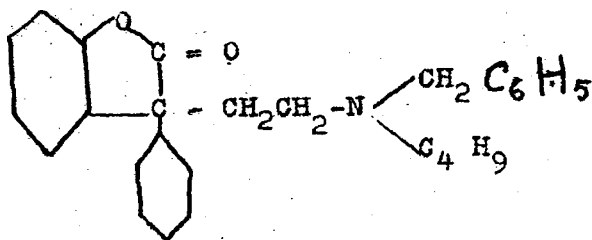


MAR 1946 172829

La sal hidrocioruro preparada en la forma arriba descrita para la obtención de otras sales se obtiene como un aceite que muestra poca tendencia a cristalizar.

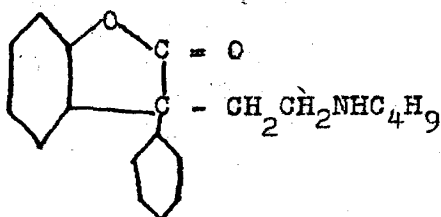
Ejemplo 11.

5



La condensación de la sal sódica de 72 g. de 3-fenil-2(3)-benzofuranona y 76.8 g. de cloruro β (N-bencil-N-n-butilamino) etílico se realiza calentando con reflujo la solución en benceno de los reactivos durante 30 horas. Después de lavar con agua, la capa de benzol se concentra y el aceite residual se destila. La 3-(β (N-bencil-N-n-butilamino) etil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona tiene un punto de ebullición de 225-
10
15 227° C a 1 mm., n_D^{22} , 1.5750 y se obtiene con un rendimiento de 62.5%.

Ejemplo 12 A.



20

24 g. de la 3-(β (N-bencil-N-n-butilamino) etil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona obtenida como se describe en el ejemplo 11, se disuelven en 50 cc. de ácido acético glacial. A la solución se le añade un catalizador adecuado, tal como 0.24 g. de óxido de platino, y la mezcla se hidrogena a 3.16 Kgs. de presión a 70° C. Después de cinco horas, queda absorbida la
25



AR. 1946 172829

cantidad teórica de hidrógeno. El catalizador es separado por filtración y se deja que el filtrado repose. La base cristalina 3-(β -n-butilaminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona, que se separa, funde a 103-104° C.

5

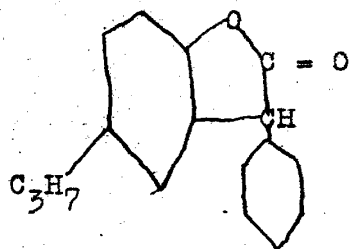
Ejemplo 12 B.

Calentando la base producida en el ejemplo 15 A con ácido bromhídrico concentrado, la sal hidrobromuro se separa como un aceite que cristaliza al agitarla con éter. Después de cristalización desde una mezcla disolvente acetona-éter, el hidrobromuro de 3-(β -n-butilaminoetil)-3-fenil-2(3)-benzofuranona funde a 150-159° C.

10

Ejemplo 13 (Producto intermedio).

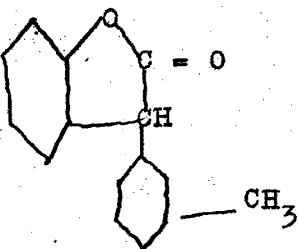
15



Una mezcla de 68 g. de p-n-propilfenol y 38 g. de ácido mandélico se calienta en una bomba a 230° C durante 45 minutos. El aceite resultante se vierte en solución acuosa al 10% de carbonato sódico, agitando bien. La capa oleosa se separa, y se retira el exceso de p-n-propilfenol a 80° C a 3 mm. El residuo solidifica y es cristalizado desde alcohol. La 3-fenil-5-n-propil-2(3)-benzofuranona funde a 56-57° C. Esta nueva combinación es el material de partida para el ejemplo 4 A.

25

Ejemplo 14 (Producto intermedio).



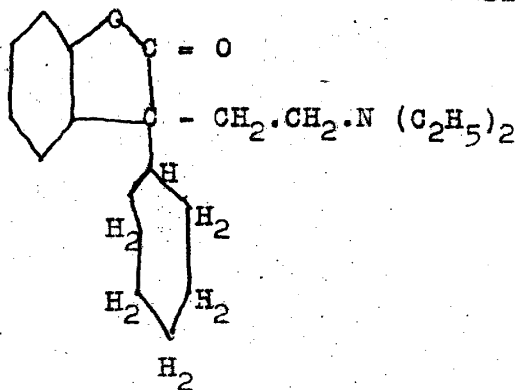


1946 172829

Una mezcla de 10 g. de ácido n-metilmandélico, 10 g. de fenol y 30 cc. de ácido sulfúrico al 73%, se calienta a llama libre hasta que la mezcla comienza a oscurecerse. La adición cuidadosa de 300 cc. de agua determina la separación de un producto breoso que se vuelve cristalino al agitar con solución acuosa al 10% de carbonato sódico. Después de cristalizar desde alcohol diluido, la 3-(m-tolil)-2(3)-benzofuranona funde a 88° C. Esta nueva combinación es el material de partida para el ejemplo 7 A.

Los ejemplos siguientes ilustran el segundo de los dos procedimientos.

Ejemplo 15 A.



15

A una suspensión de la sal sódica de cianuro 2-metoxibencílico preparada calentando en reflujo durante 3 horas 42.5 g. del nitrilo con 12.1 g. de sodamida en 800 cc. de benzol, se le añaden 49.0 g. de bromuro ciclohexílico. La mezcla se calienta con reflujo y se agita durante 20 horas. La mezcla de reacción se lava con agua, con subsiguiente concentración de la solución bencénica. El aceite residual destila a 155-157° C a 3 mm. Así se obtienen 43 g. de cianuro α -ciclohexil-2-metoxibencílico, n_D^{23} 1.5320, o sea el 65% de la cantidad teórica.

25



172829

1946

5 Calentando con reflujo 30 g. de cianuro α -ciclohexil-2-metoxibencílico con 5.9 g. de sodamida en 100 cc. de bencol durante 3 horas, se forma la sal sódica. A la solución clara se le añaden 20.3 g. de cloruro β -dietilaminoetilico y el calentamiento con reflujo y la agitación se continúan durante 20 horas.

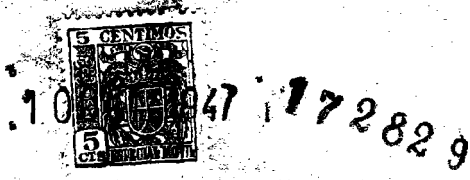
10 La capa de benceno se lava con agua varias veces. La extracción con ácido es seguida por la adición de álcali a la solución ácida, extracción de la base libertada con éter y, finalmente, separación del éter y destilación del aceite residual. Se obtienen así 32.0 g. de cianuro α -ciclohexil- α (β -dietilaminoetil)-2-metoxibencílico de punto de ebullición 169-170° C a 2 mm., n_D²⁵ 1.5182, o sea el 75% del rendimiento teórico.

15 Una solución de 30 g. de cianuro α -ciclohexil- α (β -dietilaminoetil)-2-metoxibencílico en 130 cc. de ácido bromhídrico al 48%, se calienta con reflujo durante 45 horas. La solución se concentra luego a sequedad en el baño de vapor y se trata con un exceso de cloruro tionílico. Después de separar el exceso de reactivo en el baño de vapor, se añaden agua de hielo y éter y la mezcla se agita hasta que la solución es completa. La 20 porción acuosa se hace alcalina y la base se extrae con éter, se concentra y se destila. La 3-ciclohexil-3-(β -dietilaminoetil)-2(3)-benzofuranona hierve a 175-176° C. a 3 mm., n_D²⁵, 1.5284. El rendimiento es de 21.5 g., o sea el 75% de la teoría.

25 Ejemplo 15 B.

El hidrocioruro de la base producida en el ejemplo 9 A puede ser preparado en la forma habitual y ser cristalizado desde acetato etílico, punto de fusión 142-144° C.

Ejemplo 15 C.

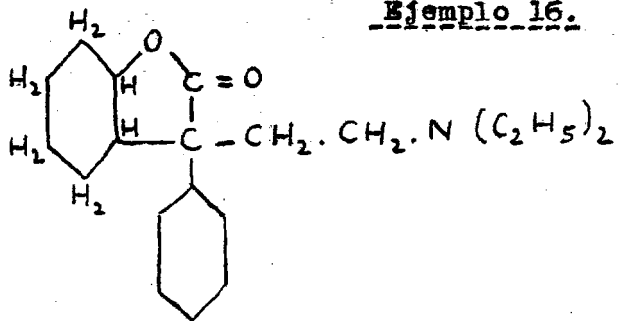


De modo análogo empleando cianuro 5-metil-2-metoxi-bencílico como material de partida, se obtienen:

5 (1) Por alcoilación directa con cloruro β -dietil-aminoetilico, un rendimiento de 83% de cianuro α -(β -dietila-minoetil)-2-metoxi-5-metilbencílico, de punto de ebullición 158-160° C a 3 mm. La hidrólisis y el cierre del anillo dan la base 3-(β -dietilaminoetil)-5-metil-2(3)-benzofuranona de punto de ebullición 140-143° C. a 4mm.

10 (2) Por alcoilación con bromuro n-propílico un rendimiento de 92% del producto intermedio cianuro α -propil-2-metoxi-5-metilbencílico, de punto de ebullición 129-130° C a 3 mm. El tratamiento subsiguiente con cloruro β -dietila-minoetilico da 79% de la base cianuro α -(β -dietilaminoetil)- α -propil-2-metoxi-5-metilbencílico, de punto de ebullición 15
15 162-164° C. a 2.5 mm. Esta base puede también obtenerse por alcoilación directa del cianuro α -(β -dietilaminoetil)-2-me-toxi-5-metil bencílico mencionado en (1) con bromuro propí-lico. La hidrólisis, seguida por el cierre del anillo en la forma habitual, da 85% de la base 3-(β -dietilaminoetil)-5-
20 metil-3-propil-2(3)-benzofuranona, de punto de ebullición 153° C a 3 mm., n²⁴_D, 1.5088.

Ejemplo 16.



25 Una mezcla de 35 g. de cianuro bencílico y 10.1 g. de sodamida en 200 cc. de éter se calienta con reflujo y se a-gita durante 4 horas. Luego se añaden 28 g. de cloruro β -die-



172829

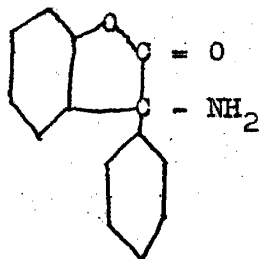
1946

tilaminoético y se continúan la agitación y el calentamiento con reflujo durante 18 horas. La capa de éter se lava con agua, luego se extrae con ácido diluido. La adición de álcali regenera la base que se extrae con éter, se concentra y se destila.

5 El cianuro β -dietilaminoetilbencílico resultante hierve a 133° C a 3 mm., $n_D^{27.5}$, 1.5010. El rendimiento es de 32.5 g., o sea el 74% de la teoría.

La sal sódica de 54.0 g. del cianuro β -dietilaminoetilbencílico se prepara en la forma anteriormente mencionada partiendo de 10.5 g. de sodamida en solución en éter. Después de la adición de 24.5 g. de ~~óxido~~ de ciclohexeno, la reacción subsiguiente da por resultado la combinación cianuro α -(2-hidroxíciclohexil)- α -(β -dietilaminoetil)bencílico. La mezcla se agita y se calienta con reflujo durante 48 horas. La hidrólisis y el aislamiento de la fracción básica se realizan en la forma habitual. La fracción básica se calienta con reflujo durante 30 horas con 300 ca. de ácido bromhídrico al 48%. Después de concentrar a sequedad en el baño de vapor, el aceite residual se trata con un exceso de cloruro tionílico. Este producto de reacción se agita con agua y éter. La capa de agua se separa e continuación, se hace alcalina y el aceite resultante se extrae con éter que luego se concentra y el residuo se destila. Así se obtienen 33.4 g. de 3-(β -dietilaminoetil)-3-fenil-2(3)-hexahidrobenzofuranona pura, de punto de ebullición 199-200° C a 4 mm., n_D^{24} , 1.5291.

Ejemplo 17.



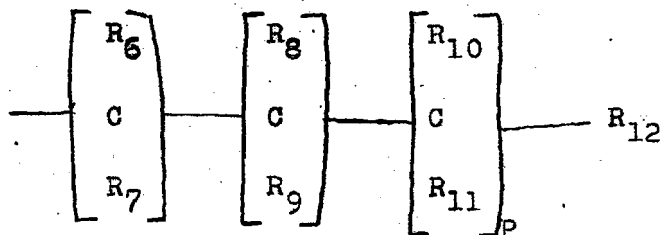


MAR. 1946

172829

Una mezcla de 10 g. de hidrocioruro del ácido α -fenil- α (-o-hidroxifenil)- α -aminoacético y 6 g. de cloruro tiorúfílico se calienta al baño de vapor durante 4 horas. La solución se concentra a presión reducida y el residuo gomoso se agita con acetona. El sólido resultante se filtra y se lava con acetona. El producto hidrocioruro de 3-amino-3-fenil-2(3)-benzofuranona se descompone alrededor de los 218-220° C pero esta zona de descomposición depende un tanto de la proporción de calentamiento.

En lo que antecede, el grupo R_2 ha sido definido como un grupo que contiene un grupo nitrógeno y por lo menos un átomo de carbono adyacente al anillo de furanona. El grupo R_2 puede ser un complejo representado por la fórmula siguiente:



en la cual $R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ y R_{11} pueden ser, cada uno de ellos, hidrógeno-oxhidrilo, halógeno o hidrocarburo, R_{12} un grupo que contiene el átomo nitrógeno y m, n y p pueden ser individualmente cero o un número entero pequeño, pero no todos cero. Las combinaciones en las cuales R_{12} es un grupo amínico o amónico cuaternario, son las preferidas para fines terapéuticos. Las combinaciones en las cuales R_{12} es un grupo que contiene nitrógeno, tal como nitro, ciano, hidroxilamino y acilamino, son útiles como productos intermedios en la síntesis de las combinaciones preferidas. El sustituyente que contiene nitrógeno enlazado con el anillo de furanona puede ser también un anillo heterocíclico.

Como se apreciará, las combinaciones de este invento,



172829

pueden ser preparadas por cualquiera de los dos métodos. Primero, aquellas en las cuales R_1 es un anillo aromático, pueden ser preparadas tratando la 3- R_1 -2-(3)-benzofuranona apropiada con un equivalente químico de un metal alcalino (o de una combinación de metal alcalino equivalente al metal en su reacción con los reactivos considerados, tal como la amida, el alcoholato o el hidruro) en un disolvente adecuado, tal como alcohol, toluol o benzol, para formar el derivado de metal alcalino de la 3-aril-2-(3)benzofuranona. Luego se añade a éste el halógeno aminoalquílico deseado o el derivado o precursor conveniente y la mezcla se agita durante varias horas. La combinación de hidrohalegenuro de adición de la amina puede usarse alternativamente si existe, para liberar la base de la sal de hidrohalegenuro, una cantidad adicional equivalente de combinación de metal alcalino. Si la 3-substituida-3-aril-2-(3)-benzofuranona resultante contiene un grupo amínico básico, se extrae tratando la mezcla con una solución acuosa diluida de un ácido, tal como el clorhídrico. La solución ácida se alcaliniza a continuación por medio de un carbonato alcalino, tal como el sódico, y la base orgánica liberada se extrae con un disolvente orgánico adecuado, como éter o benzol. Si, por el contrario, la 3-substituida-3-aril-2(3)-benzofuranona no contiene un grupo básico, el producto de la reacción se lava con agua y se separa la capa no acuosa. El disolvente en cualquier caso se separa por destilación y el residuo puede purificarse por tratamiento adecuado, tal como destilación fraccionada a presión reducida o cristalización. Las sales de adición del producto pueden formarse haciendo pasar halógenos gaseosos de hidrógeno en soluciones etéreas de las bases. Las sales de adición pueden precipitarse como sólidos como-



R. 1946

172829

sos y purificarse por cristalización desde un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, una mezcla de acetona y éter.

5 Cuando R_1 en la fórmula anterior es hidrógeno, alcohol, o cicloalcohol, una solución del cianuro 2 alcoxi bencílico apropiado en benzol, toluol u otro disolvente adecuado es
10 calentada con reflujo con una combinación de metal alcalino o con este metal alcalino tal como sodio, en forma metálica o como amida o hidruro, para producir una suspensión del derivado de metal alcalino del cianuro alcoxi bencílico. A esta suspensión
15 se añade luego el halogenuro, alquílico o cicloalquílico apropiado para introducción del grupo R_1 en la molécula continuando el calentamiento con reflujo. Cuando la reacción está completa la mezcla se lava con agua, se separa y seca la capa no acuosa y el disolvente se separa por destilación. El cianuro bruto resultante
20 puede purificarse por destilación fraccionada. Este cianuro se calienta luego con reflujo en un disolvente adecuado tal como el benzol o el toluol con un metal alcalino o combinación del metal alcalino, para producir el derivado de metal alcalino del cianuro al cual se añade luego el halogenuro amino alquílico apropiado (o derivado o precursor) y se prosigue el calentamiento con reflujo hasta que se completa la reacción. La mezcla se lava luego con agua varias veces y se separa la capa no acuosa. Si
25 el producto resultante contiene un grupo básico, esta capa se extrae con agua acidulada, esta capa acuosa se separa, alcaliniza y extrae con un disolvente adecuado. El disolvente es separado por destilación y el cianuro bruto puede ser purificado por destilación fraccionada o cristalización. Este cianuro substituído se calienta luego con reflujo con ácido bromhídrico al 48% durante varias horas y luego se concentra a sequedad. Luego se tra-



172829
MAR 1946

ta el residuo con un exceso de cloruro tionílico si es necesario para completar el cierre del anillo. El cloruro tionílico, si se usa, se separa subsiguientemente por destilación. Se añaden agua de hielo y un disolvente adecuado al residuo y se continúa la agitación hasta que se completa la solución, La porción acuosa de la mezcla se alcaliniza y luego se extrae varias veces con un disolvente adecuado. Las capas no acuosas se combinan, el disolvente se separa por destilación y la benzofuranona substituida resultante se purifica por destilación fraccionada o por cristalización.

Será evidente que las bien conocidas modificaciones de un grupo arílico incluyen la unión de átomos de hidrógeno adicionales u otros grupos de condiciones tales que se elimine uno o más de los dobles enlaces en el anillo; y que un grupo arílico o grupo arílico modificado puede ser un substituyente en una cadena alquílica. Las frases "alquil substituido" y "aril substituido" se entiende que incluyen todas estas combinaciones evidentes.

Farmacología.

Estas combinaciones han sido ensayadas como medios antiespasmódicos y han resultado ser sobremanera eficaces para aliviar los espasmos de los músculos no estriados tanto de origen nervioso como muscular. Además, estas combinaciones están sorprendentemente exentas de ciertas desventajas clínicas asociadas a la atropina y a la papaverina y muestran además menos reacciones secundarias que algunos de los agentes antiespasmódicos conocidos.

Otros tipos de antiespasmódicos muestran algunas reacciones secundarias indeseables de las cuales parecen estar



1945

172829

relativamente libres las benzofuranonas de este invento. Por ejemplo, las dosis terapéuticas de atropina pueden dilatar la pupila del ojo y causar una gran disminución de la secreción salivar, pero estas benzofuranonas producen este efecto en medida mínima, o no lo producen.

Además de ser útiles en el tratamiento de las condiciones espásticas de las regiones gastrointestinal, bronquial y urogenital, estas sustancias son eficaces para combatir el efecto de histamina, y para aliviar el asma, los cólicos, la dismenorrea y otros estados caracterizados por las contracciones de los músculos no estriados, sean de origen musculotrópico o neurotrópico.

Algunas de estas combinaciones, particularmente las del ejemplo 1 A, ejercen un efecto anestésico local poderoso y prolongado con irritación local relativamente mínima, en comparación con otros antiespasmódicos sintéticos conocidos. Para asegurar tal acción local sólo es necesario administrar la sustancia terapéutica de tal modo que esté presente en concentración eficaz en el área localizada en que se desea el efecto anestésico. Este efecto anestésico local puede, en ciertas condiciones, hacerse que contribuya en gran manera a mitigar el dolor y de este modo resulta sinérgico con la acción espasmolítica más generalizada resultante de la misma administración.

Los nuevos productos pueden administrarse por vía bucal, intramuscular, subcutánea o intravenosa y son igualmente eficaces ya se empleen en forma de polvo o mezclados con un diluyente sólido inerte o disueltos en un vehículo líquido adecuado. Son muy estables en solución acuosa y pueden conservarse en dicho estado durante prolongados periodos sin que se estropeen.

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

25 -



1946

72829

Esto está en oposición marcada con otros muchos antiespasmódicos sintéticos.

5 Además de tener importantes propiedades fisiológicas, estas combinaciones son relativamente inocuas y tienen un elevado índice terapéutico. En ensayos realizados sobre la combinación específica del ejemplo I A, la dosis clínica media ha sido de 50 a 150 mg. administrados por vía bucal o por inyección parenteral. En algunos casos esto se continuó durante varias semanas sin efecto tóxico acumulativo.

10 Esta combinación ha sido también administrada durante varios meses a pacientes con éxito y sin producir síntomas de toxicidad crónica. La droga parece carecer enteramente de propiedades narcóticas y la administración prolongada no produce aumento importante en la tolerancia. En otros términos, la respuesta a una dosis dada permanece virtualmente inalterada.

15 Como antes se ha mencionado, todos estos derivados de benzofuranona son usualmente más solubles en agua como sales que como bases libres y, por consiguiente, cuando se desea un efecto rápido, son administradas como sales solubles en agua.

20 Cualquier ácido que produzca una sal soluble en agua y no aumente apreciablemente la toxicidad, es adecuado para el uso. Los ácidos como el sulfúrico, el fosfórico, el clorhídrico, el levulínico, el mícico, el acético y el tartárico figuran entre los satisfactorios. Las sales producidas por la combinación de estas benzofuranonas con ciertos ácidos diferentes no tóxicos son

25 escasamente solubles en agua. Estas combinaciones poco solubles, así como las bases libres, pueden administrarse cuando el efecto farmacológico deseado debe ser lento en sus / y de duración ^{comienzos} relativamente larga. Dondequiera que en las reivindicaciones



MAR 1946 172829

5 anejas se mencione una benzofuranona, debe entenderse que incluye tanto la base libre como las sales. Será evidente que aquellos compuestos de adición como las sales amónicas cuaternarias, de las cuales es una ilustración el metobromuro del ejemplo 1 C pueden derivarse de cualquiera de los otros ejemplos de benzofuranonas y mediante el empleo de otros halogenuros alcohólicos. Estas sales amónicas cuaternarias han demostrado tener una acción más poderosa que las aminas terciarias desde las cuales han sido producidas.

10 Sin ulteriores detalles, la descripción que antecede explicará tan completamente nuestro invento que por terceros puede ser adaptado fácilmente para su empleo en condiciones de servicio variables. Será evidente, por ejemplo, que mientras que los mejores resultados obtenidos hasta ahora al preparar
15 combinaciones en las cuales R_1 es aromático, quizás partiendo del procedimiento descrito en la página. 21., comenzando con el anillo de furanona ya cerrado, y mientras que las otras combinaciones han sido preparadas por el procedimiento de la página. 22., en el cual el cierre del anillo de furanona es la operación
20 última, puede ser ventajoso en ciertas condiciones formar combinaciones arílicas substituidas mediante el cierre final del anillo o combinaciones alquílicas substituidas por adición a un anillo de furanona previamente formado. También, cuando R_1 es un anillo heterocíclico, los procedimientos bosquejados son igualmente aplicables.
25

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 9 de Marzo de 1945, bajo el Número 581.952, se acoge a los beneficios del artículo 51 del Estatuto vigente sobre Propiedad Industrial.



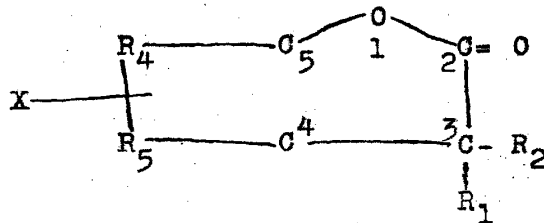
172829

1946

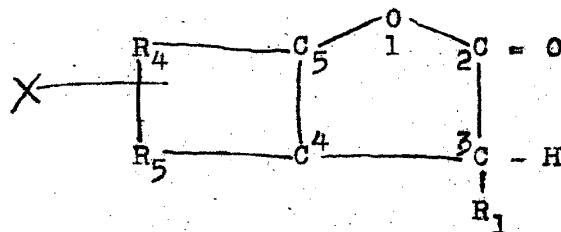
=====
==== N O T A ====
=====

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, son los siguientes:

- 5 1º. Un método de preparar sustancias terapéuticas en forma de combinaciones de furanona de la fórmula



- 10 donde X es uno o más substituyentes hidrógeno, halógeno o hidrocarburo, R₁ es hidrógeno, un radical hidrocarburo o un radical hidrocarburo sustituido, R₂ es un grupo que contiene un átomo de nitrógeno y por lo menos un átomo de carbono adyacente al anillo de furanona y R₄ y R₅ forman una cadena de átomos de carbono unida en sus extremos a los átomos de carbono de las posi-
15 ciones 4 y 5 de la combinación; método que comprende, ya partir de una combinación de benzofuranona que incluye la cadena R₄-R₅ de átomos de carbono unida con un anillo de furanona ya cerrado y que tiene el grupo R₁ ya sustituido en posición 3, com-
20 binación que tiene la fórmula

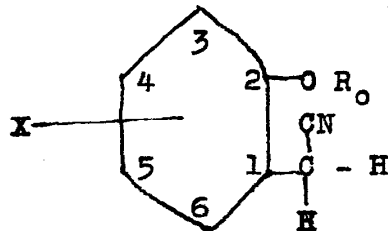


substituir el hidrógeno restante de la posición 3 con un metal

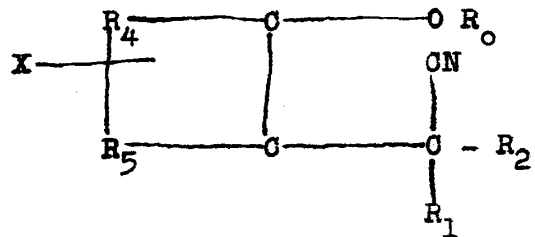


2829

alcalino y substituir luego el metal alcalino con el grupo R_2 Para producir la deseada combinación; o partir de una combinación de cianuro que incluye la cadena R_4-R_5 de átomos de carbono y que, unidos a ciertos de los átomos de carbono de dicha cadena, tiene los elementos para formar un anillo de furanona cerrado unido con dicha cadena, elementos que son (1) un átomo de oxígeno en combinación con un grupo (R_0) substituable por hidrógeno en ácido o álcali calientes y (2) un átomo de carbono al cual van unidos dos átomos de hidrógeno y un grupo cianógeno, por ejemplo: una combinación bencil cianuro con la fórmula



substituir uno de dichos dos átomos de hidrógeno con un metal alcalino y substituir luego tal metal con el grupo R_1 o el R_2 , reemplazando a continuación el otro hidrógeno con el otro de dichos grupos repitiendo el procedimiento que se acaba de mencionar, formando así una combinación de la fórmula



transformando a continuación OR_0 en OH y CN en $COOH$ por calentamiento con ácido o álcali y condensando luego OH con $COOH$ para cerrar el anillo de furanona y producir la combinación deseada extrayendo finalmente y purificando la combinación deseada.

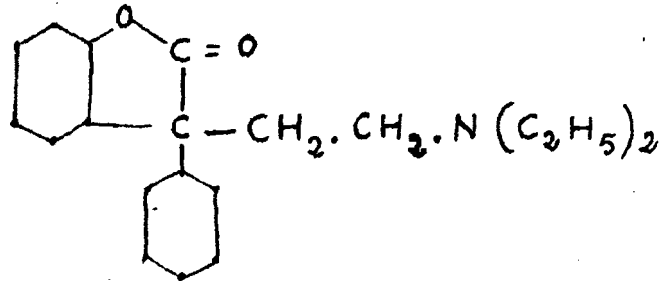
25. 2º. Un método de preparar sustancias terapéuticas



según se reivindica en el punto 1º., en el cual el producto obtenido por adición del grupo R₂ a la combinación de benzofuranona y la sal inorgánica que se forma en la adición del grupo R₁ se extraen usando un ácido diluido con agua, separándose el extracto acuoso y alcalinizándose, extrayéndose la combinación final del extracto acuoso y la sal inorgánica por medio de un disolvente orgánico, separándose y secándose el extracto orgánico así obtenido, expulsándose el disolvente por destilación del extracto seco y purificándose el residuo sólido por medio de destilación o recristalización.

3º. Un método de preparar sustancias terapéuticas según se reivindica en el punto 1º., en el cual el cierre del anillo de furanona se efectúa separando una molécula de agua del material por medio de un agente deshidratador, tal como el cloruro de tionilo, después de lo cual este agente deshidratador se separa por destilación; siendo el producto resultante recogido luego en un disolvente orgánico a unos 0°C; alcalinizándose la porción acuosa de la mezcla y extrayéndose el producto deseado con un disolvente orgánico que luego se separa por destilación; y purificándose por destilación o recristalización el residuo sólido que forma el producto final.

4º. El método según se reivindica en el punto 1º., de preparar el compuesto 3-β -diethyl-aminoetil-3-fenil-2-(3) benzofuranona representado por la fórmula



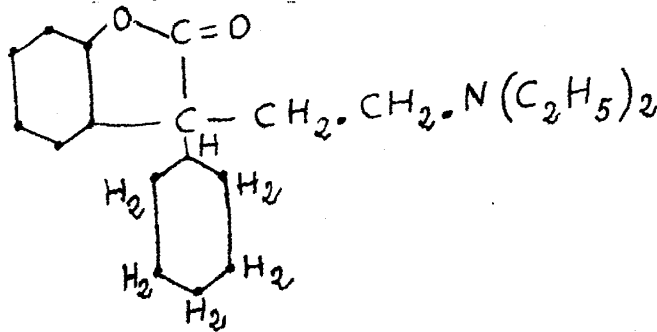
5º. El método según se reivindica en el punto 1º., depre-

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

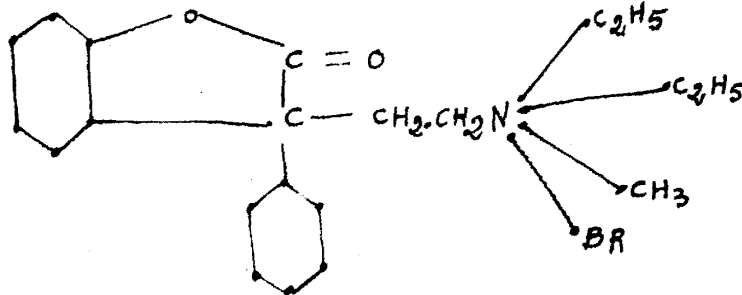
- 30 -

172829

preparar el compuesto β -diethylamino-ethyl-3-cyclohexil-2-(3)-benzofuranona representado por la fórmula:



5 5º. El método según es reivindicado en el punto 1º., se prepara el compuesto metobromuro de β -diethylaminoethyl-3-phenyl-2-(3)-benzofuranona, representado por la fórmula:



10 7º. Un método de preparar sustancias terapéuticas de propiedades antiespasmódicas.

Del y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de treinta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid a 10 OCT. 1947

P. A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder

M/L/L.