

345690

PATENTE DE INVENCIÓN

Br. 47 A.

345690

*Memoria Descriptiva*

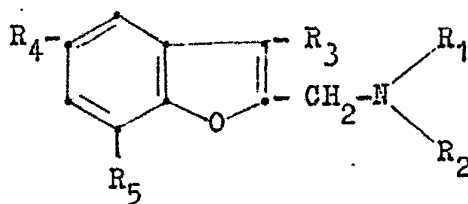
*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
2-AMINOMETIL-BENZOPURANOS SUSTITUIDOS"



*Solicitante:* SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES PRODUITS CHIMIQUES  
DU MARLY, entidad belga, residente en 21 rue de  
Renory, OUGREE, Bélgica.

Este invento se refiere a un procedimien-  
to para la preparación de nuevos 2-aminometil-ben-  
zofuranos sustituidos, representados por la fórmu-  
la general:



I

5.

en la que R<sub>1</sub> representa 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 3-metilfenil o 4-metilfenil; R<sub>2</sub> representa una cadena etilo, propilo o isopropilo

10.

que contiene un grupo dimetilamino, dietilamino, piperidino, N-metilpiperazino, N-(β-N-dimetilamino-etil)-piperazino o N-(γ-N-dimetilaminopropil)-piperazino; R<sub>3</sub> representa hidrógeno o metilo; R<sub>4</sub> representa hidrógeno, cloro o N-metilpiperidino; y R<sub>5</sub> representa hidrógeno o, cuando R<sub>3</sub> representa hidrógeno y R<sub>4</sub> representa hidrógeno o N-metilpiperidino, R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo metoxi; así como también las sales farmacéuticamente aceptables de dichos nuevos compuestos.

15.

Los compuestos del invento han revelado tener propiedades farmacéuticas valiosas. En particular, algunos de los compuestos ejercen un efecto antitusivo que podría hacerlos útiles en la terapéutica. Se ha observado también que algunos de los compuestos del invento poseen actividad antihistamínica libre de toda tendencia a la inducción de somnolencia, actividad que puede hacerlos útiles en el campo del tratamiento de afecciones alérgicas tales como urticaria, prurito, edema de Quincke, fiebre del heno, y también ciertos tipos de asma. Esta

20.

25.

30.

30.

345690



- actividad antihistamínica constituye también una adición valiosa al efecto antitusivo arriba indicado, ya que es un hecho reconocido el que la histamina tiene un papel importante en la formación de la característica inflamatoria de la tos. Es más, se ha encontrado que la histamina produce espasmos de los tubos bronquiales. Por tanto, una sustancia de propiedades antihistamínicas debe tener un efecto favorable sobre la tos. Cuando tal actividad antihistamínica está asociada en la misma sustancia a un efecto antitusivo específico, la citada sustancia se considera particularmente indicada para el tratamiento de la tos.
- 5.
- 10.

- El compuesto preferente del invento es el 2- $\beta$ -N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-7-benzofurano bajo forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, y preferentemente el fumarato.
- 15.

- Una de las sustancias de empleo más común en la preparación de calmantes para la tos es la codeína. Consta, por ejemplo, en The Pharmacological Basis of Therapeutics (La base farmacológica de la terapéutica), 1965, editada por L.S. Goodman y A. Gilman, página 265, que "Las opiatas están aún entre los agentes más efectivos disponibles para la supresión de la tos". Sin embargo, es mejor evitar el empleo de opiatas, como la codeína, en la terapéutica, si puede emplearse una medicación alternativa adecuada. Este principio es particularmente significativo en el caso de la tos, donde sucede frecuentemente que no se aplica la terapia adecuada hasta que el síntoma ha llegado a ser crónico. Ya que el tratamiento de la tos implica así, en muchos casos, una medicación
- 20.
- 25.
- 30.

345690



- prolongada, el empleo de codeína necesariamente incluye el peligro de efectos secundarios indeseables y, a veces, imprevistos. Aparte del peligro constante de la adicción y habituación, se ha notado que la codeína ejerce un efecto de retardo en el tránsito intestinal, que tiene como resultado una constipación crónica. Se puede añadir, que, según consta en la página 260 de la obra citada, la codeína no sólo no es un antihistamínico, sino que libera histamina, y, por ser un depresor respiratorio, debería emplearse con gran cuidado en los pacientes asmáticos.
- 5.
- 10.

- Se llevaron a cabo pruebas farmacológicas a fin de comparar el efecto antitusivo de la codeína con el del compuesto preferido del invento, a saber 2- $\overline{N}$ -(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil]-benzofurano en la forma de su fumarato.
- 15.

La técnica empleada fue la siguiente:

- 40 conejillos de indias se separaron en cuatro grupos de diez animales cada uno. Los grupos A y B, respectivamente, recibieron 100 mg/kg y 200 mg/kg del compuesto preferido, mientras que el grupo C recibió 100 mg/kg de codeína, todos por vía intragástrica. El grupo D constituyó el grupo de control. Una hora después de la administración, se expuso a los animales a un aerosol irritante, por espacio de 15 minutos. Los resultados se midieron anotando el promedio de ataques de tos que ocurrían en cada grupo durante los 15 minutos de exposición al irritante. Los resultados fueron:
- 20.
- 25.



1957

345690

5.

Grupo	Promedio de Ataques de tos	Reducción con respecto a los animales de control
A	31,2	33 %
B	21,1	55 %
C	22,2	53 %
D	46,7	-

10.

15.

20.

25.

30.

Al evaluar la efectividad de los dos compuestos comparados, debe tenerse en cuenta que la cantidad de codeína recomendada para el tratamiento de afecciones tales como la tos está limitada a 200 mg aproximadamente, en una solución de 100 ml. Esta limitación no se aplica en el caso del compuesto preferido del invento, que puede emplearse con seguridad en dosis mucho más altas, por ejemplo, 400 mg en una solución de 100 ml. Así, en práctica, los resultados obtenidos con el grupo B pueden compararse con los obtenidos con el grupo C. De esto, se concluye que el compuesto preferido del invento ofrece la posibilidad de proveer un antitusivo más efectivo que la codeína, sin las bien conocidas inconveniencias y peligros que acompañan el empleo de la última.

Las pruebas farmacológicas arriba indicadas no toman en cuenta el factor histamina. Este aspecto se examinó en otras pruebas farmacológicas en las que se compararon las propiedades antihistamínicas del compuesto preferido del invento con las de los antihistamínicos conocidos prometazina y tripelenamina descritos en The Merck

345690



- 6 -

345690

Indes - Séptima edición - páginas 857 y 1069, respectivamente.

5. Esta segunda serie de pruebas también se llevó a cabo sobre grupos de conejillos de indias, de los cuales algunos grupos recibieron el compuesto preferido del invento, mientras a otros se administró prometazina o tripelenamina. La administración se efectuó por vía intravenosa.

10. Al mismo tiempo, cada animal recibió una dosis intravenosa de histamina equivalente al doble de la dosis letal. El propósito de estas pruebas fue determinar la cantidad de cada sustancia que es necesaria para asegurar la supervivencia del 50% de los animales del grupo correspondiente, es decir, el ED<sub>50</sub>. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Compuesto preferido	ED <sub>50</sub> = 0,019	mg/kg
Prometazina:	ED <sub>50</sub> = 0,055	mg/kg
Tripelenamina:	ED <sub>50</sub> = 0,013	mg/kg

20. que demuestran que el compuesto preferido del invento posee una acción antihistaminica relativamente potente. Pruebas similares revelaron que la codeina es inactiva como antihistaminico, aún en dosis intravenosas de 5 mg/kg.

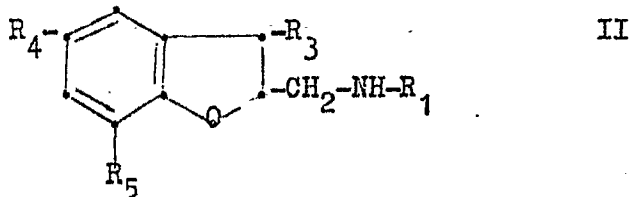
25. Puede añadirse que, al contrario de la codeina, el compuesto preferido del invento no induce somnolencia en las dosis requeridas para el tratamiento de la tos.

30. Finalmente, pruebas llevadas a cabo sobre ratas han demostrado que, a diferencia de la codeina, el compuesto preferido del invento no influye en ninguna manera sobre el funcionamiento normal del intestino, y está por lo tanto, libre de toda acción o efecto constipativo.

345690<sup>7</sup>



Los compuestos del invento se preparan haciendo reaccionar una sal de un metal alcalino, por ejemplo, la sal de sodio, de un compuesto de fórmula general:



en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que en la fórmula I, con un halógeno-alcano sustituido de fórmula general:



en la que Y representa un átomo de cloro o de bromo, y  $R_2$  tiene el mismo significado que en la fórmula I.

15. La materia prima representada por la fórmula II puede prepararse de varios modos.

20. Por ejemplo, el ácido cumarílico, que contiene en las posiciones 3, 5 y 7 los sustituyentes  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  respectivamente, puede convertirse en su cloruro por reacción con cloruro de tionilo. El cloruro de ácido cumarílico obtenido se convierte, por la reacción de Rosenmund, en el 2-formil-benzofurano correspondiente, que se hace reaccionar con una amina primaria de fórmula  $R_1-NH_2$  en presencia de un agente reductor como el hidroruro de litio-aluminio, borohidruro de sodio o potasio, ácido fórmico, o hidrógeno en presencia de níquel Raney. Este procedimiento conduce directamente a la 2-benzofuril-metilamina N-monosustituída, sin necesidad de separar la Base de Schiff formada momentáneamente como producto intermedio en el transcurso de la reacción.

30. Los ácidos cumarílicos iniciales empleados para



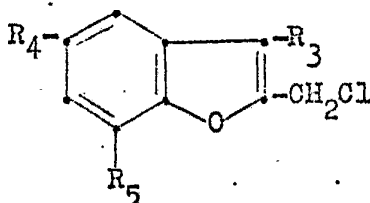
obtener los compuestos de fórmula II en los que R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es cloro o N-metilpiperidino, y aquellos en que R<sub>3</sub> es metil y R<sub>4</sub> es hidrógeno o cloro, siendo R<sub>5</sub> en todos los casos hidrógeno, son compuestos conocidos.

5. Los ácidos cumarílicos iniciales en que R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es hidrógeno o N-metilpiperidino y R<sub>5</sub> es un radical metoxi son también compuestos conocidos.

10. Los ácidos cumarílicos iniciales empleados para obtener el compuesto de fórmula II en que R<sub>3</sub> es metilo y R<sub>4</sub> es N-metilpiperidino pueden prepararse condensando con piperidina el 5-clorometil-3-metilbenzofuran-2-carboxilato de metilo descrito en la Patente Británica No. 705.950, e hidrolizando el producto de condensación para formar el ácido deseado.

15. El material inicial representado por la fórmula II se puede también preparar haciendo reaccionar el cloruro de ácido cumarílico arriba citado con una amina primaria de fórmula R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> en un disolvente apropiado, por ejemplo, benceno, para formar la amida monosustituída correspondiente, que se reduce a continuación por medio de hidruro de aluminio-litio en un disolvente como el tetrahidrofurano o el dietiléter para obtener la 2-benzofuril-metilamina N-monosustituída requerida.

20. Otro procedimiento para preparar el material inicial de fórmula II comprende hacer reaccionar un 2-clorometil-benzofurano de fórmula general:



III

30.



345890

en la que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen los mismos significados que en la fórmula I con una amina primaria de fórmula  $R_1NH_2$  en un disolvente adecuado, por ejemplo, tolueno, y en presencia de un agente de condensación como la sodamida.

5. Entre los compuestos representados por la fórmula III, aquel en que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son, cada uno, hidrógeno, es un compuesto conocido. Todos los demás compuestos representados por la fórmula III se preparan a partir de los ácidos cumarílicos correspondientes ya descritos. En todos estos casos, el ácido cumarílico sustituido inicial se esterifica por medio de un alcohol, y el éster resultante se reduce, por ejemplo, con hidruro de aluminio-litio, para obtener el derivado alcohólico correspondiente, que se convierte a continuación en el 2-cloro-metil-benzofurano sustituido requerido.
- 10.
- 15.

- Los compuestos de fórmula I pueden convertirse en sales de adición ácida de los mismos, farmacéuticamente aceptables, por cualquiera de los procedimientos standard conocidos, por ejemplo, disolviendo la base libre en un disolvente, por ejemplo, éter o isopropanol y tratando la solución resultante con el ácido apropiado.
- 20.

El siguiente ejemplo ilustra el invento:

EJEMPLO:

- Preparación de 2- $\overline{N}$ -(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil]-benzofurano y de su fumarato.
- 25.

- En un matraz de 5 l equipado con agitador, condensador vertical, termómetro y embudo de caída, se agitaron 224,25 g de 2- $\overline{N}$ -(2-piridil)-aminometil]-benzofurano en 2.500 ml de tolueno hasta realizarse la disolución completa. A esta solución se añadieron 113 g de una
- 30.



EST. 1947

345690

5. suspensión al 50% de sodamida en tolueno. Se calentó la mezcla de reacción, bajo agitación, a 100°C por espacio de 5 horas, y luego se la dejó enfriar hasta 50°C aproximadamente, cuando se añadió, a través del embudo de caída, una solución de 169,25 g de cloruro de  $\beta$ -N-dimetilamino-etilo en 1.000 ml de tolueno.

10. Se calentó la mezcla a 100°C por espacio de 6 horas, y luego se la dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Seguidamente se la lavó varias veces con agua, y la fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se eliminó el tolueno a presión reducida. Cuando el residuo oleaginoso se destiló al vacío, se obtuvieron 240 g de 2-N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-7-benzofurano, de punto de ebullición 165-175°C (a 0,01 mm Hg). Esta base se disolvió en 1.600

15. ml de isopropanol y se añadieron 93,9 g de ácido fumárico. La solución se dejó enfriar gradualmente para formar cristales, que se recogieron por filtración, se lavaron en isopropanol sobre un filtro, y se secaron al vacío a 20. 50°C. De esta manera, se obtuvieron 251,1 g de fumarato de 2-N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-7-benzofurano, cuyo punto de fusión es 125°C, lo que representa un rendimiento del 75%.

25. De acuerdo al proceso arriba descrito en términos generales, e ilustrado por el Ejemplo, se prepararon los siguientes derivados, haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II apropiado con el halógeno-alcano sustituido requerido de fórmula Y-R<sub>2</sub>.

	<u>COMPUESTOS:</u>	<u>PUNTO DE FUSION (°C)</u>
30.	- 3-metil-2-N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -	

345690



	<u>COMPUESTO:</u>	<u>PUNTO DE FUSION (°C)</u>
	N-dimetilaminoetil)-aminometil7-benzofurano	175 (oxalato)
5.	- 5-cloro-2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil7-benzofurano	158 (oxalato)
	- 7-metoxi-2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil7-benzofurano	186 (dioxalato)
10.	- 5-(N-piperidinometil)-2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil7-benzofurano	190 (trioxalato)
	- 2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dietilaminoetil)-aminometil7-benzofurano	130 (oxalato)
15.	- 2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)-aminometil7-benzofurano	143 (dioxalato)
	- 2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil7-benzofurano	140 (oxalato)
	- 2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-piperidinoetil)-aminometil7-benzofurano	180 (oxalato)
20.	- 5-cloro-2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-piperidinoetil)-aminometil7-benzofurano	167 (oxalato)
	- 2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-piperidinoetil)-aminometil7-benzofurano	178 (oxalato)
25.	- 2- $\sphericalangle$ N-(2-piridil)-N-(N-metil- $\gamma$ -N'-piperazinopropil)-aminometil7-benzofurano	225 (2,5 oxalato)

312-5600



	<u>COMPUESTO:</u>	<u>PUNTO DE FUSION (°C)</u>
	- 2- $\alpha$ -N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil- $\beta$ -N'-piperazinoetil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	224 (trifumarato)
5.	- 2- $\alpha$ -N-(2-piridil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil- $\beta$ -N'-piperazinoetil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	214 (trifumarato)
	- 2- $\alpha$ -N-(2-piridil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil- $\beta$ -N'-piperazinopropil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	214 (tetraoxalato)
10.	- 2- $\alpha$ -N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil- $\beta$ -N'-piperazinopropil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	200 (descomposición) (trifumarato)
	- 7-metoxi-2- $\alpha$ -N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil- $\beta$ -N'-piperazinoetil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	211 (trifumarato)
15.	- 2- $\alpha$ -N-(2-piridil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil- $\gamma$ -N'-piperazinopropil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	206 (trifumarato)
20.	- 2- $\alpha$ -N-(2-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil- $\gamma$ -N'-piperazinopropil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	218 (trifumarato)
	- 2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	190 (dioxalato)
25.	- 7-metoxi-2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	120 (dioxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	178 (dioxalato)
	- 7-metoxi-2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil $\gamma$ -benzofurano	156 (dioxalato)
30.		

- 1345390



	<u>COMPUESTO:</u>	<u>PUNTO DE FUSION (°C)</u>
	- 2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil-benzofurano	125 (dioxalato)
5.	- 2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-(N-metil- $\gamma$ -N'-piperazinopropil)-aminometil-benzofurano	204 (trioxalato)
	- 7-metoxi-2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-(N-metil- $\gamma$ -N'-piperazinopropil)-aminometil-benzofurano	186 (trioxalato)
10.	- 2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil- $\beta$ -N'-piperazinoetil)-aminometil-benzofurano	200 (trifumarato)
	- 2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil- $\beta$ -N'-piperazinoetil)-aminometil-benzofurano	177 (trifumarato)
15.	- 2- $\alpha$ -N-(3-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil- $\beta$ -N'-piperazinopropil)-aminometil-benzofurano	190 (descomposición trifumarato)
20.	- 2- $\alpha$ -N-(4-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-benzofurano	169 (oxalato)
	- 7-metoxi-2- $\alpha$ -N-(4-piridil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-benzofurano	156 (dioxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(4-piridil)-N-( $\beta$ -N-piperidinoetil)-aminometil-benzofurano	175 (dioxalato)
25.	- 2- $\alpha$ -N-(4-piridil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil-benzofurano	196 (dioxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(4-metilfenil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-benzofurano	159 (oxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(4-metilfenil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil-benzofurano	154 (oxalato)
30.		

345890



	<u>COMPUESTO:</u>	<u>PUNTO DE FUSION (°C)</u>
	- 2- $\alpha$ -N-(3-metilfenil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil-7-benzofurano	145 (oxalato)
5.	- 2- $\alpha$ -N-(3-metoxifenil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-7-benzofurano	150 (oxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(3-metoxifenil)-N-( $\beta$ -N-piperidinoetil)-aminometil-7-benzofurano	176 (oxalato)
10.	- 2- $\alpha$ -N-(3-metoxifenil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil-7-benzofurano	147 (oxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(3-metoxifenil)-N-(N-metil- $\gamma$ -N'-piperazinoetil)-aminometil-7-benzofurano	235 (dioxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(4-metoxifenil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-7-benzofurano	142 (oxalato)
15.	- 2- $\alpha$ -N-(3-clorofenil)-N-( $\beta$ -N-piperidinoetil)-aminometil-7-benzofurano	210 (oxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(3-clorofenil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil-7-benzofurano	142 (oxalato)
20.	- 2- $\alpha$ -N-(3-clorofenil)-N-(N-metil- $\gamma$ -N'-piperazinoetil)-aminometil-7-benzofurano	230-31 (dioxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(4-clorofenil)-N-( $\beta$ -N-dimetilaminoetil)-aminometil-7-benzofurano	152 (oxalato)
	- 2- $\alpha$ -N-(4-clorofenil)-N-( $\beta$ -N-piperidinoetil)-aminometil-7-benzofurano	212 (oxalato)
25.	- 2- $\alpha$ -N-(4-clorofenil)-N-( $\gamma$ -N-dimetilaminopropil)-aminometil-7-benzofurano	170 (oxalato)

- N O T A -

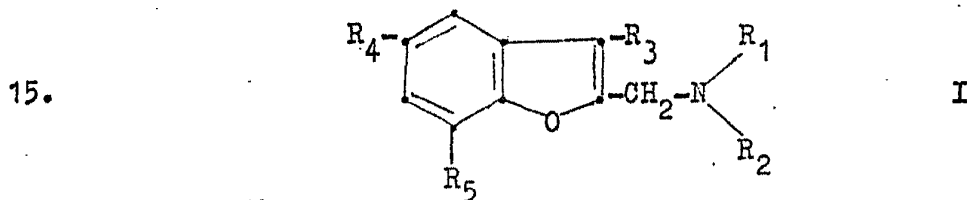
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

30.



indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Inglaterra, con fecha 10 de octubre de 1.966, bajo el número 45.269, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2-AMINOMETIL-BENZOFURANOS SUSTITUIDOS", caracterizándose por lo siguiente:

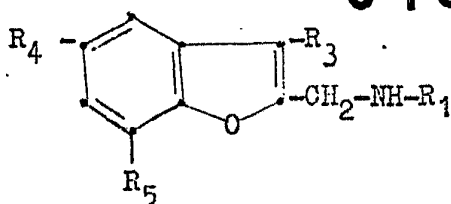
1ª.- Procedimiento para la preparación de 2-aminometil-benzofuranos sustituidos, de fórmula general:



en la que R<sub>1</sub> representa 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 3-metilfenil ó 4-metilfenil; R<sub>2</sub> representa una cadena de etilo, propilo o isopropilo que contiene un grupo dimetilamino, dietilamino, piperidino, N-metilpiperazino, N-(β-N-dimetilaminoetil)-piperazino, o N-(γ-N-dimetilamino-propil)-piperazino; R<sub>3</sub> representa hidrógeno o metilo; R<sub>4</sub> representa hidrógeno, cloro o N-metilpiperidino; y R<sub>5</sub> representa hidrógeno, o, cuando R<sub>3</sub> representa hidrógeno y R<sub>4</sub> representa hidrógeno o N-metilpiperidino, R<sub>5</sub> representa hidrógeno o un grupo metoxi, caracterizado porque se hace reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto de fórmula general:

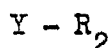


345690



(II)

5. en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen los significados indicados más arriba, con un halógeno-alcano sustituido de fórmula general:



en la que Y representa un átomo de cloro o de bromo, y

10.  $R_2$  tiene el significado anteriormente indicado.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como sal de metal alcalino se emplea la sal de sodio.

15. 3ª.- Procedimiento para la preparación de "2-aminoetil-benzofuranos sustituidos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SOCIETE BELGE DE L'AZOTE ET DES  
PRODUITS CHIMIQUES DU MARLY

GOMEZ ACEBO Y MODAT  
Firmado: F. Hernández