

401898

Int. Cl.: C07D



401898

SECCION TECNICA
 CLASIFICACION I. P. C.
 CLASE _____
 SUBCLASE _____

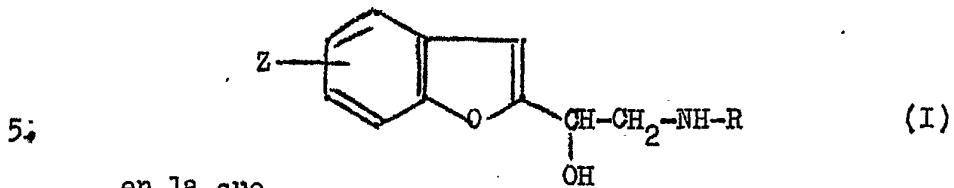
P A T E N T E
 D E
 I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE BEN-
 ZOFURANO", a favor de la firma suiza F. HOFFMAN-LA ROCHE &
 CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de ben-
 zofurano de la fórmula general



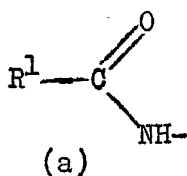
en la que

R representa un grupo de isopropilo, isobutilo, bu-
 tilo secundario o butilo terciario y

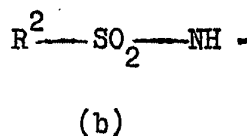
Z representa una agrupación de la fórmula

10.

401898



6



donde

5. R^1 representa un grupo de alquilo inferior, alqueno inferior, alcadienilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alqueno inferior o arilo-alquini-
 10. lo inferior y

R^2 representa un grupo de alquilo inferior, alqueno inferior o arilo,

y a sus sales de adición de ácido, lo mismo que a un procedimiento para su preparación.

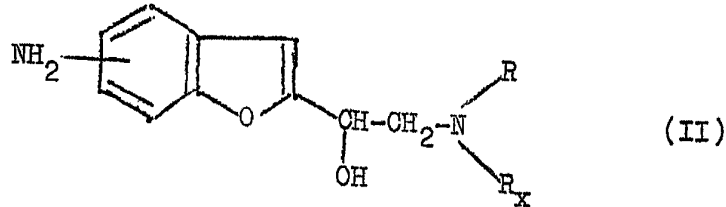
Se apreciará que la expresión "inferior", en la
 15. forma como se usa en esta descripción y en las reivindicaciones anexas, significa que el grupo calificado por ella contiene a lo sumo 7 átomos de carbono. Los grupos de alquilo inferior, alqueno inferior, alcadienilo inferior y alquinilo inferior pueden ser de cadena lineal o de cadena
 20. ramificada. Ejemplos de los grupos de alquilo inferior son metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario y amilo. Ejemplos de grupos de alqueno inferior son vinilo, alilo y crotilo. Como ejemplos de grupos de alcadienilo inferior cabe señalar los grupos de butadien-(1,3)-ilo
 25. y pentadien-(1,3)-ilo. Ejemplos de grupos del alquimilo inferior son propinilo y butinilo. El grupo de cicloalquilo inferior puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo; y el grupo de cicloalquilo inferior-alquilo

401898



- inferior puede ser, por ejemplo ciclopropilmetilo o ciclo-
pentilmetilo. La expresión "arilo", cuando se usa sola o
en combinación como en la expresión "arilo-alquilo infe-
rior", significa fenilo y fenilo que lleva uno o más áto-
mos de halógeno (es decir, cloro, bromo, yodo o fluor) o subs-
tituyentes de nitro, alquilo inferior y/o alcoxilo infe-
rior; por ejemplo, p-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, or-
to-tolilo, para-tolilo, p-metoxi-fenilo y m-nitro-fenilo.
Como ejemplos de grupos de arilo-alquilo inferior cabe men-
10. cionar los grupos de bencilo, p-clorobencilo y beta-fenile-
tilo; como ejemplo de un grupo de aril-alquenilo inferior
cabe mencionar el grupo de cinamilo; y como ejemplos de
grupos de aril-alquinilo inferior cabe mencionar el grupo
de fenil-etinilo y el grupo de fenil-propinilo.
15. Una clase preferida de los derivados de benzofu-
rano proporcionados por este invento comprende los compues-
tos de la fórmula I en los que R representa un grupo de iso-
propilo o butilo terciario y sus sales de adición de ácido.
En cuanto a Z, representa preferentemente una agrupación de
20. la fórmula (a) antes expuesta en la que R¹ significa un gru-
po de alquilo inferior, alquenilo inferior, arilo o arilo-
alquenilo inferior. El sustituyente Z se halla presente
de preferencia en la posición 5.
25. El procedimiento para la preparación de los deri-
vados de benzofurano de la fórmula I mencionados antes y
de sus sales de adición de ácido se caracteriza por acilar
se un compuesto de la fórmula general

401898



5.

en la que

R tiene el mismo significado que se le ha asignado antes y

R_x representa hidrógeno o la agrupación -CH₂-R³

10.

(donde R³ es un grupo de arilo),

desdoblarse por hidrogenólisis el grupo -CH₂-R² que puede estar presente y, si se desea, convertirse una base resultante en una sal de adición de ácido.

15.

La acilación del grupo amínico en un compuesto de la fórmula II anterior puede efectuarse por técnicas de acilación ya conocidas, empleando condiciones suaves (por ejemplo, una temperatura entre 0° C y 25° C), con lo cual se acila únicamente el grupo amínico presente en la posición 4, 5, 6 ó 7 de la molécula. Un agente acilante idóneo es un haluro de ácido o un anhídrido de ácido apropiados.

20.

En un aspecto preferido, la acilación se efectúa utilizando un anhídrido de ácido en condiciones ácidas, las cuales pueden establecerse adecuadamente con ácido clorhídrico diluido.

25.

El desdoblamiento por hidrogenólisis del grupo de aril-metilo -CH₂-R³ de un compuesto acilado en el que este grupo esté presente puede realizarse convenientemente utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de me



tal noble, como un catalizador de paladio (en especial, carbón paladiado). Esta hidrogenación catalítica puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol inferior, como el etanol). Aunque se prefiere efectuar esta hidrogenación catalítica a la temperatura del ambiente y con presión atmosférica, pueden usarse, si se desea, temperaturas y/o presiones superiores o inferiores.

5.

Se apreciará que, durante la hidrogenólisis, no solamente se desdoblará el grupo aril-metílico, sino que

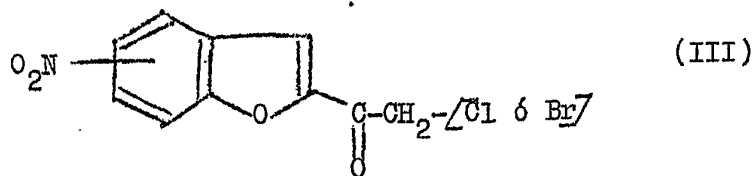
10.

cualquier grupo de alqueno inferior, alcadieno inferior, alquino inferior, aril-alqueno inferior o aril-alquino inferior que se halle en la molécula se reducirá al respectivo grupo de alquilo inferior o aril-alquilo inferior, según sea el caso.

15.

Los compuestos de la fórmula II anterior utilizados como material de partida en el procedimiento de este invento pueden prepararse reduciendo una halo-cetona de la fórmula general

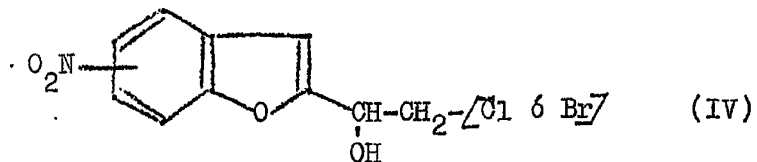
20.



con un agente reductor capaz de reducir el grupo ceto a grupo de hidroximetileno sin afectar al grupo nitro presente,

25.

y, o bien haciendo reaccionar la halohidrina resultante, de la fórmula general





con una amina de la fórmula general

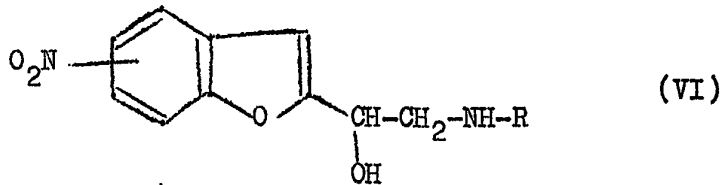


donde

R tiene el mismo significado que se le ha asignado antes,

5.

y reduciendo el grupo nitro en el compuesto resultante, de la fórmula general



o bien hacer reaccionar dicha halohidrina con una amina de la fórmula general

15.



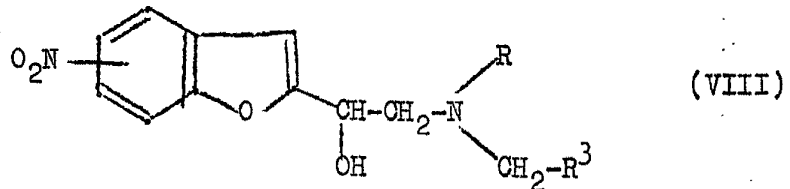
en la que

R tiene el mismo significado que se le ha asignado antes y

20.

R³ representa un grupo de arilo, y reduciendo el grupo nitro en el compuesto resultante, de la fórmula general

25.





401898

en la que

R y R³ tienen el mismo significado que se les ha asignado antes,

con hidrogeno en presencia de níquel de Raney.

5. Las halo-cetonas de la fórmula III anterior pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un aldehído salicílico, apropiadamente nitro-substituido, con cloro-acetona en presencia de un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido potásico), en un disolvente orgánico inerte (como un alcohol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono; por ejemplo, etanol) en presencia de un acetato anhidro de metal alcalino (por ejemplo, acetato sódico), en un disolvente orgánico inerte (como una di-(alquilo inferior)-cetona; por ejemplo, metil-etil-cetona), y clorando o bromando el 2-acetil-benzofurano nitro-substituido resultante. La cloración puede efectuarse convenientemente por tratamiento con cloruro de sulfurilo, y la bromación puede realizarse convenientemente por tratamiento con bromo en un disolvente orgánico inerte (como un éter di-(alquílico inferior); por ejemplo, el éter dietílico), con bromuro cúprico en una mezcla de acetato de etilo y cloroformo o, preferentemente, con tribromuro de trimetil-fenil-amonio en un disolvente orgánico inerte apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano).
10. Las halo-cetonas preferidas de la fórmula III son aquellas en las que el grupo nitro se halla en la posición 5.
15. La cloración puede efectuarse convenientemente por tratamiento con cloruro de sulfurilo, y la bromación puede realizarse convenientemente por tratamiento con bromo en un disolvente orgánico inerte (como un éter di-(alquílico inferior); por ejemplo, el éter dietílico), con bromuro cúprico en una mezcla de acetato de etilo y cloroformo o, preferentemente, con tribromuro de trimetil-fenil-amonio en un disolvente orgánico inerte apropiado (por ejemplo, tetrahidrofurano).
20. Las halo-cetonas preferidas de la fórmula III son aquellas en las que el grupo nitro se halla en la posición 5.
25. La reducción de una halo-cetona de la fórmula III se efectúa convenientemente utilizando un borohidruro de metal-alcalino (de preferencia, el borohidruro sódico). La

La reducción de una halo-cetona de la fórmula III se efectúa convenientemente utilizando un borohidruro de metal-alcalino (de preferencia, el borohidruro sódico). La



40 1898

- reducción se efectúa apropiadamente en un disolvente inerte (como un alcohol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono, por ejemplo etanol, o dioxano acuoso), en el que la halo-cetona de la fórmula III se suspende o disuelve con ventaja antes del tratamiento con el borohidruro de metal alcalino. Se prefiere efectuar la reducción con un borohidruro de metal alcalino, a la temperatura del ambiente o por debajo de ella y con presión normal. La reducción puede efectuarse también utilizando isopropóxido de aluminio en isopropanol, de preferencia a temperatura de 80 a 90° C.
5.
10.

La reacción de una halohidrina de la fórmula IV con una amina de la fórmula V se realiza convenientemente utilizando a lo menos una proporción molar de la amina. La reacción se realiza de conveniencia en presencia de un agente acceptor de ácido, del cual son ejemplos los carbonatos de metal alcalino (como el carbonato sódico), las aminas orgánicas terciarias (como la piridina) o, de preferencia, un exceso de una amina de la fórmula V. En consecuencia, la reacción se efectúa preferentemente utilizando a lo menos dos proporciones molares de una amina de la fórmula V. La reacción puede desarrollarse en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono, como el etanol), pero esto no es esencial salvo cuando se necesita la disolución del agente acceptor de ácido. Se prefiere efectuar la reacción a temperatura elevada; por ejemplo, a temperatura desde 50° C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional (de preferencia, a la temperatura de reflujo). También puede

15.

20.

25.

401898



ser ventajoso efectuar la reacción en recipiente cerrado, a unos 100° C. Una amina de la fórmula V particularmente interesante es la isopropilamina o la butilamina terciaria.

- La reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula VI se efectúa convenientemente utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble (como un catalizador de platino o de paladio; por ejemplo, óxido de platino o carbón paladiado), aunque pueden usarse también otros catalizadores (como el níquel de Raney). Se prefiere un catalizador de paladio, en especial el carbón paladiado. La hidrogenación catalítica puede realizarse apropiadamente en un disolvente orgánico inerte (como un alcohol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono; por ejemplo, el etanol). Se prefiere realizar la hidrogenación catalítica a la temperatura del ambiente, y con presión atmosférica, aunque se la puede realizar con temperaturas más altas o más bajas y/o con presiones más altas o más bajas.
5. La fórmula VI se efectúa convenientemente utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble (como un catalizador de platino o de paladio; por ejemplo, óxido de platino o carbón paladiado), aunque pueden usarse también otros catalizadores (como el níquel de Raney). Se prefiere un catalizador de paladio, en especial el carbón paladiado.
10. La hidrogenación catalítica puede realizarse apropiadamente en un disolvente orgánico inerte (como un alcohol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono; por ejemplo, el etanol). Se prefiere realizar la hidrogenación catalítica a la temperatura del ambiente, y con presión atmosférica, aunque se la puede realizar con temperaturas más altas o más bajas y/o con presiones más altas o más bajas.
15. La hidrogenación catalítica puede realizarse apropiadamente en un disolvente orgánico inerte (como un alcohol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono; por ejemplo, el etanol). Se prefiere realizar la hidrogenación catalítica a la temperatura del ambiente, y con presión atmosférica, aunque se la puede realizar con temperaturas más altas o más bajas y/o con presiones más altas o más bajas.

- La reacción de una halohidrina de la fórmula IV con una amina de la fórmula VII puede efectuarse en las condiciones que se han descrito antes al tratar de la reacción de una halohidrina con una amina de la fórmula V. Una amina de la fórmula VII preferida es una en la que R representa un grupo de isopropilo o butilo terciario (en especial, la N-bencilisopropilamina).
20. La reacción de una halohidrina de la fórmula IV con una amina de la fórmula VII puede efectuarse en las condiciones que se han descrito antes al tratar de la reacción de una halohidrina con una amina de la fórmula V. Una amina de la fórmula VII preferida es una en la que R representa un grupo de isopropilo o butilo terciario (en especial, la N-bencilisopropilamina).

- La reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula VIII utilizando hidrógeno en presencia de níquel de Raney puede efectuarse apropiadamente a la temperatura ordinaria y con presión atmosférica y en presencia de un
25. La reducción del grupo nitro en un compuesto de la fórmula VIII utilizando hidrógeno en presencia de níquel de Raney puede efectuarse apropiadamente a la temperatura ordinaria y con presión atmosférica y en presencia de un

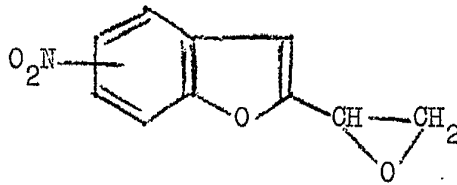


401898

mos de carbono, como el metanol o el etanol. Se prefiere efectuar este tratamiento a temperatura de 20 a 25° C.

Según otra modificación del procedimiento anterior, puede prepararse también un compuesto de la fórmula VI o VIII, respectivamente, deshidrohalogenando una halohidrina de la fórmula IV y tratando el epóxido resultante, de la fórmula general

5.



(XI)

10.

con una amina de la fórmula V o VII respectivamente.

15.

La deshidrohalogenación de una halohidrina de la fórmula IV puede efectuarse por los métodos conocidos. Un método preferido de deshidrohalogenación consiste en tratar una solución de una halohidrina de la fórmula IV en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono, como el metanol o etanol), con un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico; de preferencia hidróxido sódico), a temperatura entre 0° C y 10° C. La halohidrina de la fórmula IV puede ser deshidrohalogenada in situ, o sea sin aislarla del medio en que se ha preparado.

20.

25.

El tratamiento de un epóxido de la fórmula XI con una amina de la fórmula V (especialmente isopropilamina o butilamina terciaria) o de la fórmula VII (especialmente N-bencil-isopropilamina) puede realizarse en un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol que contenga a lo



40 1898

sumo 4 átomos de carbono, como el metanol o el etanol, o una mezcla de un alcanol que contenga a lo sumo 4 átomos de carbono con un hidrocarburo aromático, como el benceno).

El tratamiento se realiza con ventaja a temperatura elevada;

5. por ejemplo, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional o alrededor de ella.

Los compuestos de la fórmula II anterior y los compuestos de las fórmulas VI y VIII anteriores, lo mismo que los compuestos de la fórmula II en los que R_x es un grupo de arilmetilo y el grupo $-NH_2$ está acilado, son compuestos nuevos y forman parte de este invento.

10.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula I contienen un átomo de carbono asimétrico y pueden presentarse en la forma de un racemato estereoisomérico. Un racemato puede, si se desea, ser resuelto en sus isómeros ópticos según los métodos ya conocidos; por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de las sales con ácidos ópticamente activos. Además, un racemato de las fórmulas VI, VIII o II anteriores puede ser separado en sus isómeros ópticos de la misma manera.

15.

20.

Los compuestos de la fórmula I anterior pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido por tratamiento con ácidos inorgánicos y orgánicos; por ejemplo, ácidos halohídricos, como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido ciclohexan-sulfámico, ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico y ácidos toluensulfónicos. Se prefieren las sales de adición de ácido farmacéuticamente acep-

25.

401898



972

tables.

Las sales de adición de ácido inaceptables farmacéuticamente pueden ser convertidas, por métodos ya conocidos, en la base libre o en una sal aceptable farmacéuticamente.

5.

Los derivados de benzofurano proporcionados por este invento han demostrado, en las pruebas efectuadas en los ratones y los cobayos, tener actividad bloqueadora beta-adrenérgica. Una ventaja particular de estos derivados de benzofurano radica en haber demostrado en las pruebas con animales actividad selectiva de bloqueo beta-adrenérgico y ser activos sobre los lugares beta-receptores del corazón, mientras que carecen de acción, o sólo tienen acción ligera, sobre los lugares beta-receptores del pulmón.

10.

15.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden en consecuencia ser útiles en la medicina humana para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades del corazón, como, por ejemplo, la angina de pecho y las arritmias cardíacas.

20.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tienen toxicidad relativamente baja en comparación con la dosis que se requiere para producir el efecto de bloqueo beta-adrenérgico deseado. Por ejemplo, la DL_{50} en los ratones del 5-acetamido-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino)-benzofurano y del 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino)-5-cinamido-benzofurano es de 200 a 800 mg/kg por vía intraperitoneal y de 400 a

25.

401898



1.600 mg/kg por vía intraperitoneal, respectivamente, mientras que muestran en los ratones, a 1,0 mg y 0,24 mg/kg, respectivamente, una reducción del 50% en la taquicardia inducida por isoprenalina.

5. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Este vehículo puede ser un vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, que resulte apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Ejemplos de tales vehículos son el agua, la gelatina, el almidón, el talco, el estearato de magnesio, los aceites vegetales, la jalea de petróleo y los polialquilenglicoles. Los preparados farmacéuticos pueden hallarse en forma de dosificación sólida (por ejemplo, de pastillas, supositorios o capsulas) o en forma de dosificación líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones), las cuales pueden estar esterilizadas y/o contener los aditivos ordinarios, como
10. agentes de preservación, agentes humectantes, agentes estabilizadores, amortiguadores o sales para modificar la presión osmótica.
- 15.
- 20.

Ejemplo 1

25. Se trata a la temperatura del ambiente con 3,3 g de anhídrido propiónico una solución agitada de 5,0 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano en 36 cc de agua y 14,3 cc de ácido clorhídrico 2-N. Se agita por media hora la mezcla resultante y luego se le añaden 10



401898

cc de éter y se la sacude. Se separa la fase acuosa inferior y se la basifica con solución diluida de hidróxido sódico. Se separa por filtración el sólido precipitado, se la lava con agua, se la seca y se la recristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 4,1 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-propionamido-benzofurano, en forma de un sólido de color de ante y punto de fusión 180-181°C. El ciclohexansulfamato respectivo tiene un punto de fusión de 150-151°C (en etanol).

10. El 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano utilizado como material de partida puede prepararse así :

Se calienta en reflujo y con agitación, durante 24 horas, una mezcla de 130 g de aldehído 5-nitro-salicílico, 104 g de acetato sódico anhidro y 234 g de cloro-acetona en 1,300 cc de metil-etil-cetona. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla resultante y se evapora el filtrado hasta sequedad, bajo presión reducida. El residuo de la evaporación se combina con la torta del filtro y se reparte entre cloruro de metileno y agua. Se separa la fase orgánica, se la lava sucesivamente con solución diluida de hidróxido sódico, con agua y con salmuera saturada, se la seca sobre sulfato sódico anhidro, se la filtra y se la evapora bajo presión reducida. El residuo sólido, cristaliza en cloroformo/etanol (70:30), da 100,1 g de 2-acetil-5-nitro-benzofurano, en forma de un sólido de color amarillo pálido y punto de fusión 172-174°C.

A la temperatura del ambiente, se trata a gotas

401898



- con 44 cc de cloruro de sulfurilo una solución agitada de 100 g de 2-acetil-5-nitro-benzofurano en 1600 cc de cloroformo. Se calienta en reflujo la mezcla resultante y se la agita en condiciones de reflujo por 3 horas. Luego se la vierte en 3 litros de agua con hielo, agitando, se separa la fase orgánica, se la lava sucesivamente con agua, con solución de carbonato sódico, con agua y con salmuera saturada, se la seca sobre sulfato sódico anhidro, se la filtra y se la evapora hasta sequedad, bajo presión reducida. El sólido que queda se cristaliza en etanol/cloroformo (60:40), lo que da 95,5 g de 2-cloroacetil-5-nitro-benzofurano, en forma de un sólido amarillo, de punto de fusión 127-128°C.
- 5.
- 10.

- A la temperatura del ambiente y en período de media hora se trata en porciones con 8,0 g de borohidruro sódico una suspensión agitada de 92,0 g del 2-cloroacetil-5-nitro-benzofurano en 1600 cc de dioxano acuoso al 80%. La mezcla resultante se agita por una noche y luego se evapora el dioxano bajo presión reducida, se diluye el residuo con agua y se le extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua y con salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida, lo que da 93 g de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-nitro-benzofurano bruto, en forma de una goma viscosa, de color pardo.
- 15.
- 20.

- 90,0 g del 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-nitro-benzofurano bruto se calientan en reflujo por 48 horas con 203,0 g de isopropilamina en 1400 cc de etanol. Después del enfriamiento, se evapora hasta sequedad la mezcla resultan-
- 25.

401898



1974

- te, bajo presión reducida, y se reparte la goma residual entre solución diluída de hidróxido sódico y acetato de etilo. Se separa la fase de acetato de etilo y se la extrae dos veces con ácido clorhídrico diluído. Los extractos ácidos combinados, se lavan una vez con acetato de etilo, se basifican con solución diluída de hidróxido sódico y se extraen dos veces con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo, combinados, se lavan con agua y con salmuera saturada, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan hasta sequedad, bajo presión reducida. El residuo sólido, cristalizado en acetato de etilo, da 38 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano, en forma de un sólido de color de ante y punto de fusión 133-134°C.
5. 33,2 g del 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano se suspenden en 500 cc de etanol y se hidrogena la suspensión a la temperatura del ambiente y con presión atmosférica, en presencia de 3,3 g de carbón paladiado al 5%, hasta que ya no se produce más absorción de hidrógeno (se absorben 3 equivalentes molares de éste). A continuación se separa el catalizador por filtración y se evapora el filtrado hasta sequedad, bajo presión reducida. Cristalizando en acetato de etilo el sólido que queda, se obtienen 28,1 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano, en forma de un sólido de color de ante y punto de fusión de 126°C. El monoclórhidrato respectivo tiene un punto de fusión de 200-202°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 2

401898



De manera análoga a la del ejemplo 1, pueden prepararse los compuestos siguientes :

- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-isobutiramido-benzofurano: punto de fusión = 160-162°C.
5. 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-valeramido-benzofurano: punto de fusión = 135-138°C.
- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-crotonamido-benzofurano: punto de fusión 148-150°C.
- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-butiramido-benzofurano: punto de fusión = 147-149°C.
10. 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-ciclobutancarboxamido-benzofurano: punto de fusión 165-168°C.
- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-ciclopropanocarboxamido-benzofurano: punto de fusión = 195-196°C.
15. 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-cinamido-benzofurano: punto de fusión: 190-192°C.
- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-benzamido-benzofurano: punto de fusión = 181-182°C.
- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-(1-ciclopentil-acetamido)-benzofurano: punto de fusión = 167-168°C.
20. 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-(1-etil-butiramido)-benzofurano: punto de fusión = 156-158°C.
- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-(beta,beta-dimetil-acrilamido)-benzofurano: punto de fusión del ciclohexansulfamato = 116-118°C.
25. 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-(3-fenil-propionamido)-benzofurano: punto de fusión = 150-152°C.
- 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-(hex-5-inamido)-benzofu

401898



rano: punto de fusión = 125-127°C.

2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-sorbamido-benzofurano:

punto de fusión = 154-156°C.

Ejemplo 3

5. Se trata a la temperatura del ambiente con 1,29 g de anhídrido propiónico una solución de 2,4 g de 2-(1-hidroxi-2-tercibutilamino-etil)-5-amino-benzofurano en 16 cc de agua y 5,6 cc de ácido clorhídrico 2 N. Elaborando de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 la mezcla resultante, se obtiene 1,1 g de 2-(1-hidroxi-2-tercibutilamino-etil)-5-propionamido-benzofurano, que funde a 120-122°C después de recristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo (intervalo de ebullición = 60-80°C)
- 10.

15. El 2-(1-hidroxi-2-tercibutilamino-etil)-5-amino-benzofurano que se utiliza como material de partida puede prepararse así :

- Se calientan en reflujo por 48 horas, en etanol, 4,8 g de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-nitro-benzofurano (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) y 14,6 g de butilamina terciaria. Elaborando de la manera que se ha descrito en el ejemplo 1 la mezcla resultante, se obtienen 2,8 g de 2-(1-hidroxi-2-tercibutil-amino-etil)-5-nitro-benzofurano, en forma de cristales blancuzcos, de punto de fusión 118-120°C (en acetato de etilo).
- 20.

25. 2,6 g del 2-(1-hidroxi-2-tercibutilamino-etil)-5-nitro-benzofurano en 75 cc de etanol se hidrogenan en presencia de 0,2 g de carbón paladiado al 5%. Elaborando de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 la mezcla

401898 1940



resultante, se obtienen 2,4 g de 2-(1-hidroxi-2-tercibutil amino-etil)-5-amino-benzofurano, en forma de un sólido amarillo, con punto de fusión de 144-146°C.

Ejemplo 4

5. Se disuelven en 7 cc de agua y 2,7 cc de ácido clorhídrico 2 N 1,5 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-6-amino-benzofurano bruto y se trata la solución con 1,0 g de anhídrido propiónico. La elaboración de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 proporciona 1,3 g de
10. 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-propionamido-benzofurano, en forma de cristales de color de ante y con punto de fusión de 146-147°C (en acetato de etilo).

- El 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-6-amino-benzofurano utilizado como material de partida puede prepararse así :
- 15.

- Por reacción de 25,9 g de aldehído 4-nitro-salicílico con 21,5 g de acetato sódico anhidro y 46,0 g de cloroacetona en 260 cc de metil-etil-cetona, de manera análoga a la descrita en el ejemplo 1, se obtienen 8,6 g de 2-acetil-6-nitro-benzofurano, en forma de un sólido de color de ante y punto de fusión 144-145°C después de recristalización en etanol/cloroformo (50:50). El tratamiento de una solución de 8,6 g de 2-acetil-6-nitro-benzofurano en 130 cc de cloroformo con 3,7 cc de cloruro de sulfurilo, de manera
20. análoga a la descrita en el Ejemplo 1, proporciona 8,0 g de 2-cloroacetil-6-nitro-benzofurano, de punto de fusión 149-151°C (en etanol).

25. Por tratamiento de una solución de 8,0 g del 2-

401898,94



-cloroacetil-6-nitro-benzofurano en 150 cc de dioxano acuoso con 0,7 g de borohidruro sódico, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtienen 8,0 g de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-6-nitro-benzofurano bruto, en forma de un aceite pardo.

5. 8,0 g del 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-6-nitro-benzofurano bruto se hacen reaccionar con 24 g de isopropilamina en 70 cc de etanol, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, lo que da 2,0 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-6-nitro-benzofurano, de punto de fusión 130-131°C (en acetato de etilo).

10. 1,8 g del 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-6-nitro-benzofurano suspendidos en 50 cc de etanol se hidrogenan en presencia de 0,2 g de carbón paladiado al 5%, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Se obtiene así 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-6-amino-benzofurano bruto.

Ejemplo 5

Se trata con 0,3 cc de anhídrido acético una solución de 0,58 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-7-amino-benzofurano en 4 cc de agua y 1,6 cc de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla resultante se elabora de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. Se obtienen 0,2 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-7-acetamido-benzofurano, de punto de fusión 102-105°C (en acetato de etilo).

25. El 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-7-amino-benzofurano utilizado como material de partida puede prepararse así :

401898



5.1

5. Se hacen reaccionar 25 g de aldehído 3-nitro-salicílico con 25 cc de cloro-acetona, en presencia de 10 g de hidróxido potásico y en 475 cc de etanol. Elaborando de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 la mezcla resultante, se obtienen 9,0 g de 2-acetil-7-nitro-benzofurano, en forma de cristales pardos, fundentes a 141-143° C.

10. Se trata con 4 cc de cloruro de sulfurilo, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, una solución de 9,0 g del 2-acetil-7-nitro-benzofurano en 50 cc de cloroformo, lo que da 7,1 g de 2-cloroacetil-7-nitro-benzofurano, de punto de fusión 105°C, después de cristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo (intervalo de ebullición = 40-60°C).

15. El tratamiento con 0,8 g de borohidruro sódico de una solución de 7,1 g del 2-cloroacetil-7-nitro-benzofurano en 60 cc de dioxano acuoso al 80%, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, proporciona 7,1 g de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-7-nitro-benzofurano bruto, en forma de un aceite obscuro.

20. Se calientan en reflujo por 92 horas 7,1 g del 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-7-nitro-benzofurano bruto y 26 cc de isopropilamina en 100 cc de etanol. La mezcla resultante se elabora de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, lo que da 1,3 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-7-nitro-benzofurano, en forma de un sólido de color de ante y con punto de fusión de 116-117°C después de cristalización en una mezcla de benceno y éter



401898

de petróleo (de intervalo de ebullición = 40 - 60°C).

5. Se hidrogena en presencia de 0,1 g de carbón paladiado al 5%, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, una suspensión de 1,3 g del 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-7-nitro-benzofurano en 100 cc de etanol, lo que proporciona 0,6 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-7-amino-benzofurano, de punto de fusión 121°C después de cristalización en una mezcla de benceno y éter de petróleo (de intervalo de ebullición = 40-60°C);

10. Ejemplo 6

15. Se calientan 2,0 g de 2-(1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropilamino)-etil)-5-amino-benzofurano bruto con 20 cc de anhídrido acético, durante 1/2 hora. La solución resultante se vierte en solución de carbonato sódico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua y con salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. La goma ambarina que queda, 2-(1-acetoxi-2-(N-bencil-N-isopropil-amino)-etil)-5-acetamido-benzofurano, se agita en 50 cc de etanol con 0,35 g de hidróxido potásico, durante 45 minutos. A continuación se evapora el etanol bajo presión reducida, se trata el residuo con agua y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y con salmuera saturada, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora, lo que da 1,5 g de 2-(1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropil-amino)-etil)-5-acetamido-benzofurano, en forma de un aceite.

Se hidrogenan a la temperatura del ambiente y



con presión atmosférica 1,5 g del 2-(1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropil-amino)-etil)-5-acetamido-benzofurano en 30 cc de etanol, en presencia de 0,25 g de carbón paladiado al 5%. Después de la absorción de un equivalente molar de hidrógeno (2 horas), se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado bajo presión reducida y se cristaliza en acetato de etilo la goma que queda, lo que da 0,4 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-acetamido-benzofurano, en forma de un sólido de color rosado y punto de fusión 127-128°C.

El 2-(1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropilamino)-etil)-5-amino-benzofurano utilizado como material de partida puede prepararse así :

Se trata a la temperatura del ambiente con 29,5 g de tribromuro de trimetil-fenil-amonio, en una sola porción, una solución agitada de 16,0 g de 2-acetil-5-nitro-benzofurano (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) en 300 cc de tetrahidrofurano seco. Al cabo de 2,5 horas se separa por filtración el precipitado blanco y cristalino de bromuro de trimetil-fenil-amonio, se diluye el filtrado con 350 cc de agua y se extrae con éter. Los extractos se lavan sucesivamente con solución de hidrocarbonato sódico, con agua y con salmuera, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida, lo que deja 20,0 g de 2-bromoacetil-5-nitro-benzofurano, en forma de un sólido amarillo, de punto de fusión 110-112°C.

Se trata a la temperatura del ambiente con una solución de 1,95 g de borohidruro sódico en 30 cc de agua una



40 1898

solución agitada de 20,0 g del 2-bromoacetil-5-nitro-benzofurano en 150 cc de dioxano. La mezcla resultante se agita por 3 horas y luego se evapora el dioxano bajo presión reducida, se diluye el residuo con agua y se extrae dos veces con éter.

5. Los extractos etéreos, combinados, se lavan con agua y con salmuera saturada, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan bajo presión reducida, lo que deja 20,0 g de 2-(2-bromo-1-hidroxietil)-5-nitro-benzofurano, en forma de un aceite ambarino.

10. Se trata con 19,8 g de N-bencil-N-isopropil-amina una solución de 20,0 g del 2-(2-bromo-1-hidroxietil)-5-nitro-benzofurano en 150 cc de etanol y la solución resultante se calienta a 100°C en una autoclave, durante 144 horas. Después del enfriamiento, se evapora la mezcla hasta sequedad

15. y se trata el residuo con éter. Se separa por filtración el clorhidrato precipitado de N-bencil-N-isopropil-amina y se destila del filtrado la N-bencil-N-isopropil-amina no alterada, a 70-80°C/0,6 mm de Hg. El residuo de la destilación se disuelve en etanol y se trata la solución con cloruro de

20. hidrógeno etanólico, lo que da 5,0 g de clorhidrato de 2-[1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropil-amino)-etil]-5-nitro-benzofurano, de punto de fusión 187-191°C.

25. 3,6 g del 2-[1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropil-amino)-etil]-5-nitro-benzofurano se hidrogenan a la temperatura del ambiente y con presión atmosférica en 100 cc de etanol y en presencia de 1,5 cc de níquel de Raney, hasta la absorción de 3 equivalentes molares de hidrógeno (4 días). A continuación se separa el catalizador por filtración y se eva -

401898



- pora el filtrado hasta sequedad. Se trata el residuo con solución diluída de hidróxido sódico y se extrae dos veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos, combinados, se lavan con agua y con salmuera, se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se evaporan, lo que da 2,0 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano bruto, en forma de un aceite.

Ejemplo 7

- Se calientan conjuntamente 980 mg de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1), 980 mg de ácido paratoluensulfónico, 0,35 cc de ácido acético y 20 cc de agua, hasta que se ha fundido el ácido paratoluensulfónico. Luego se sacude a la temperatura ambiente, por media hora, la mezcla resultante, se la basifica cuidadosamente hasta pH 11 y se la extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua y con salmuera, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se se evapora bajo presión reducida. Cromatografiando el residuo en gel de sílice con cloroformo como eluente, se obtiene 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-paratoluensulfonamido-benzofurano puro. Se disuelve éste en etanol y se trata la solución con una solución etanólica de ácido oxálico. Tratando con éter la mezcla resultante, separando por filtración el precipitado y recristalizándolo en etanol/éter, se obtienen 500 mg de oxalato neutro de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-paratoluensulfonamido-benzofurano, de punto de fusión 247-250°C.

Ejemplo 8

401898



516

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 7, puede prepararse 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-benzosulfonamido-benzofurano, de punto de fusión 168-170°C.

Ejemplo 9

5. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se prepara 2-(1-hidroxi-2-isobutilamino-etil)-5-butiramido-benzofurano (punto de fusión = 124-126°C) a partir de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-nitro-benzofurano, pasando por el 2-(1-hidroxi-2-isobutilamino-etil)-5-nitro-benzofurano (punto de fusión = 123-124°C) y el 2-(1-hidroxi-2-isobutilamino-etil)-5-amino-benzofurano (punto de fusión = 95-96°C).

Ejemplo 10

15. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3, se prepara 2-(1-hidroxi-2-butilamino secundario-etil)-5-(p-clorobenzamido)-benzofurano (punto de fusión = 155°C) a partir de 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-nitro-benzofurano, pasando por el 2-(1-hidroxi-2-butilamino secundario-etil)-5-nitro-benzofurano (punto de fusión 95-96°C) y el 2-(1-hidroxi-2-butilamino secundario-etil)-5-amino-benzofurano (punto de fusión = 180-183°C).

Ejemplo 11

El 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano utilizado como intermediario en el Ejemplo 1, puede prepararse también así:

25. Se añade en porciones, a 10-15°C y en período de 1/4 de hora, 1,0 g de borohidruro sódico a una suspensión agitada de 12,0 g de 2-cloroacetil-5-nitro-benzofurano (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) en 200 cc de

401898

19



- metanol. Se deja calentar la mezcla hasta 20-25°C y luego se la agita por 3 horas más para completar la reducción. A continuación se enfría hasta 0°C la solución, que contiene el 2-(2-cloro-1-hidroxi-etil)-5-nitro-benzofurano, y se la trata a gotas y en un período de media hora con una solución de
5. 1 g de hidróxido sódico en 25 cc de metanol. Se deja reposar la mezcla por media hora más a 0°C y luego a la misma temperatura por una noche. A continuación se vierte la mezcla en 600 cc de agua y se la agita a 20-25°C por media hora. Se separa
10. por filtración el producto sólido, se le lava con 60 cc de metanol/agua (1:5) y se seca, lo que da 8,0 g de 2-epoxietil-5-nitro-benzofurano, de punto de fusión 124-126°C. Este producto puede recristalizarse en benceno, si se desea.
- Se calienta en reflujo por 40 horas, con 72,0 g de
15. isopropilamina, una solución de 41,2 g del 2-epoxietil-5-nitro-benzofurano en 250 cc de metanol/benceno (1:1). Se enfría luego la mezcla hasta 25°C y se elimina el disolvente por evaporación bajo presión reducida. El sólido residual se reparte entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo. Se
20. separa la solución ácido-acuosa, se la basifica con solución diluida de hidróxido sódico y, después del enfriamiento, se separa por filtración el sólido precipitado, se le lava con agua y se le seca. El filtrado y las lavazas, combinados, se extraen dos veces con acetato de etilo y los extractos se lavan con
25. agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan bajo presión reducida. El residuo sólido se combina con el sólido precipitado referido antes y se cristaliza en acetato de etilo, lo que da 35,0 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro

401898



-benzofurano, de punto de fusión 133-134°C, el cual puede elaborarse todavía de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 12

5. El 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano utilizado como material de partida en el Ejemplo 1 puede prepararse también así:

10. Se disuelven en 500 cc de metanol 19,0 g de 2-(1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropil-amino)-etil)-5-nitro-benzofurano (preparado de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 6) y se añaden 20 gotas de ácido perclórico acuoso al 15%. Se hidrogena la mezcla sobre 2,0 g de carbón paladiado al 5%, hasta la absorción de 4 equivalentes molares de hidrógeno (1,5 horas). Se separa el catalizador por filtración, se evapora el filtrado hasta sequedad, bajo presión reducida, y se reparte el sólido residual entre solución diluída de hidróxido sódico y acetato de etilo. Luego se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y con salmuera saturada, se la seca sobre sulfato sódico anhidro y se la evapora bajo presión reducida. El sólido que queda se cristaliza en acetato de etilo, lo que da 9,4 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano, de punto de fusión 125-128°C, el cual puede elaborarse luego de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1.

- 25.

Ejemplo 13

El 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano, utilizado como intermediario en el Ejemplo 1, pueden prepararse también así:

401898



- A 60°C, se añade una solución de 8,3 g de dióxido de selenio en 30 cc de dioxano/agua (3:1) a una solución agitada de 10,2 g de 5-nitro-2-acetil-benzofurano en 60 cc de dioxano. Se calienta la mezcla en reflujo por 18 horas, se filtra estando todavía caliente y se la deja enfriar. La mezcla enfriada se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos con agua y con salmuera, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan, lo que da un semisólido amarillo. La trituración con éter proporciona 5-nitro-2-benzofuranilglioxal, en forma de un polvo amarillo, de punto de fusión 176-178°C.

- Se añade en porciones 1,0 g de borohidruro sódico, en un período de $\frac{1}{2}$ hora, a una solución agitada de 4,4 g del 5-nitro-2-benzofuranilglioxal en 50 cc de metanol y 10 cc de isopropilamina. Se agita la mezcla por una noche a 20-25°C, se la evapora luego bajo presión reducida y se reparte entre ácido clorhídrico diluido y acetato de etilo el aceite que queda. Se separan las fases y la fase ácido-acuosa se hace básica con solución diluida de hidróxido sódico. La solución alcalina obtenida se extrae por dos veces con acetato de etilo y los extractos de acetato de etilo, combinados, se lavan con agua y con salmuera, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan bajo presión reducida. El sólido que queda, cristalizado en acetato de etilo, da 1,0 g del 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano deseado, de punto de fusión 123°C, el cual puede elaborarse todavía de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 14



Por tratamiento de cantidades de (+)-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) y ácido (+)- y (-)-di

- benzoil-tartárico, seguido por cristalización fraccionada en metanol de las sales resultantes, hasta punto de fusión constante y rotación específica, conversión de las sales individuales en las bases libres respectivas y cristalización de éstas en acetato de etilo, se obtienen (+)-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano, de punto de fusión 144-146°C y $[\alpha]_{436}^{20} = +53,4^{\circ}$ (c = 0,5% en metanol), y (-)-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-nitro-benzofurano, de punto de fusión 144-146°C y $[\alpha]_{436}^{20} = -51,7^{\circ}$ (c = 0,5% en metanol).

- Cada uno de los isómeros ópticos anteriores se hidrogena de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 y por cristalización en acetato de etilo se aíslan los compuestos 5-amínicos deseados. Se obtiene (+)-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano, de punto de fusión 104-105°C y $[\alpha]_{436}^{20} = +61,5^{\circ}$ (c = 0,5% en metanol), y (-)-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-amino-benzofurano, de punto de fusión 104-105°C y $[\alpha]_{436}^{20} = -62^{\circ}$ (c = 0,5% en metanol).

- Cada uno de los isómeros ópticos anteriores se acila con anídrido propiónico, de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1, lo que da (+)-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-propionamido-benzofurano, de punto de fusión 142°C y $[\alpha]_{436}^{20} = +40,4^{\circ}$ (c = 0,5% en metanol), y (-)-2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-propionamido-benzofurano, de punto



40 1898

de fusión 142-143°C y $\alpha_{436}^{20} = -41,2^\circ$ (c = 0,5% en metanol).

Ejemplo 15

5. El 2-(1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropilamino)-etil)-5-nitro-benzofurano utilizado como intermediario en el Ejemplo 6 puede prepararse también así:

10. Se calienta en reflujo por 16 horas una mezcla de 41,0^g de 2-epoxietil-5-nitro-benzofurano (preparado tal como se ha descrito en el Ejemplo 11) y 33,0 g de N-bencil-isopropilamina en 1000 cc de isopropanol. Se enfría la mezcla, se añade exceso de cloruro de hidrógeno etanólico, se evapora parcialmente bajo presión reducida la solución obtenida y luego se la deja reposar a 0°C hasta cristalización completa. Se separan los cristales por filtración y se los lava con isopropanol frío y con agua, lo que da 89,0 g de clorhidrato de 2-(1-hidroxi-2-(N-bencil-N-isopropilamino)-etil)-5-nitro-benzofurano, de punto de fusión 190-192°C, el cual puede elaborarse todavía de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 6.

20.

Ejemplo 16

25. Se mezclan 20 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-propionamido-benzofurano con 40 g de lactosa. Se granula la mezcla utilizando 0,9 g de gelatina acuosa al 10% y se mezcla el granulado con 3,5 g de almidón de maíz. Se añaden 0,6 g de estearato de magnesio y se comprime la mezcla utilizando las técnicas tradicionales, para formar pastillas que contienen 200 mg cada una de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-etil)-5-propionamido-benzofurano.

401898



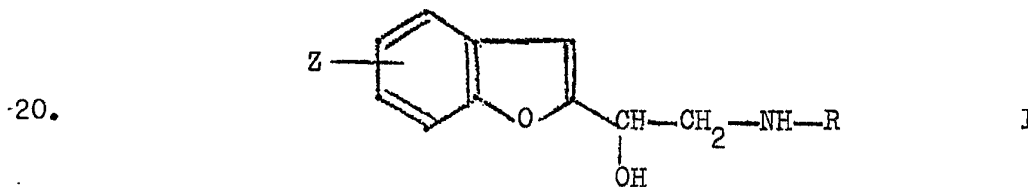
Ejemplo 17

Se mezclan 10 g de 2-(1-hidroxi-2-isopropilamino-
 -etil)-5-propionamido-benzofurano con 10 g de lactosa. Se
 granula la mezcla utilizando 0,5 g de gelatina acuosa al 10%
 5. y se mezcla el granulado con 2,5 g de almidón de maíz. Se
 añaden 0,25 g de ácido esteárico y se comprime la mezcla
 utilizando las técnicas tradicionales, para formar pastillas
 que contienen cada una 100 mg de 2-(1-hidroxi-2-isopropila
 mino-etil)-5-propionamido-benzofurano.

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se
 declaran nuevas y de propia invención las siguientes rei-
 vindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente
 británica nº 10043 del 20.4.71.

15. 1. Procedimiento para la preparacion de deri-
 vados de benzofurano, de la fórmula general



en la que

R representa un grupo de isopropilo, isobutilo,
 butilo secundario o butilo terciario y

25. Z representa una agrupación de la fórmula



Rg

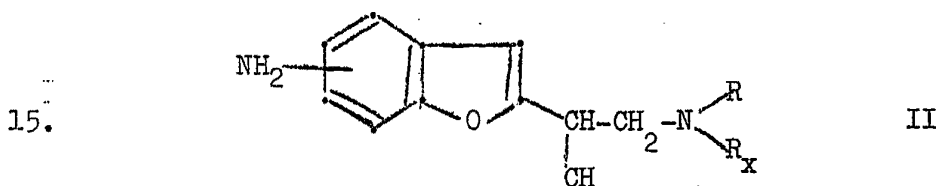


donde

5. R^1 representa un grupo de alquilo inferior, alqueno inferior, alcadienilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo inferior, cicloalquilo inferior-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, arilo-alqueno inferior o arilo-alquinilo inferior y

R^2 representa un grupo de alquilo inferior, alqueno inferior o arilo,

10. y de sus sales de adición de ácido, caracterizado por acilarse un compuesto de la fórmula general



en la que

R tiene el mismo significado que antes y

20. R_x representa hidrógeno o una agrupación de la fórmula $-CH_2-R^3$ (donde R^3 es un grupo de arilo),

desdoblarse por hidrogenólisis el grupo $-CH_2-R^3$ que puede estar presente y, si se desea, convertirse en una sal de adición de ácido una base resultante.

25. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la acilación a temperatura entre 0°C aproximadamente y 25°C aproximadamente.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o

B3



2, caracterizado por efectuarse la hidrogenólisis con empleo de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.

5. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 2 o 3, caracterizado por efectuarse la acilación con empleo de un haluro de ácido o un anhídrido de ácido apropiado.

10. 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por efectuarse la acilación con empleo de un anhídrido de ácido, en condiciones ácidas.

15. 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula II en el que el grupo amínico se halla en la posición 5.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula II en el que R es isopropilo o butilo terciario.

20. 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por someterse a alcanoilación inferior, alquenoilación inferior, aroilación o aril-alcanoilación inferior un compuesto de la fórmula II.

25. 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II con un compuesto que proporcione

Rg

= 36 =

401898



el grupo propionílico.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II con un compuesto que proporcione el grupo butirílico.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II con un compuesto que proporcione el grupo crotonílico.

10. 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II con un compuesto que proporcione el grupo valerílico, el grupo isobutírilico o el grupo ciclobutilcarbonílico.

15. 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II con un compuesto que proporcione el grupo ciclopropilcarbonílico, cinámico, benzoílico, ciclopentilacetílico, 1-etilbutírilico, beta,beta-dimetilacrílico, 3-fenilpropionílico, acetílico, p-toluensulfonílico, hex-5-ínico, sorbílico o bencensulfonílico.

25. 14. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 ó 8, caracterizado por tratarse un compuesto de la fórmula II en el que R es isobutilo o butilo secundario con un compuesto que proporcione el grupo butirílico o el grupo p-clorobenzoílico.

Rey

401898



15. Procedimiento para la preparación de derivados de benzofurano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 37 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 19 Abril 1972

JAIMES RODRIGUEZ

ENMIENDO: JOSE RODRIGUEZ