

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

11 NUMERO
460.600
22 FECHA DE PRESENTACION
9-Julio-1.977

10 A1

A1 460600 781201 C07D 30/786

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
31 NUMERO		
76/21287	12-7-76	Francia
77/19658	27-6-77	Francia

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

54 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINOALCOXIBENZOFURANOS"

61 SOLICITANTE (S)
DELALANDE S.A. (E.4548-RC/LA/FL)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
32,rue Henri Regnault, 92402 COURBEVOIE, Francia

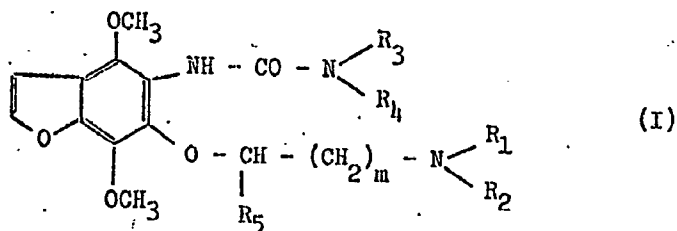
72 INVENTOR (ES)
Guy BOURGERY, Alain LACOUR, Bernard POURRIAS y Geneviève, Christine BRIGEON

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 66.437)

IAR.

1 La presente invención tiene por objeto nuevos
aminoalcoxibenzofuranos, su procedimiento de preparación y
su aplicación en terapéutica. Estos compuestos responden
5 más precisamente a la fórmula:



en la que el conjunto de los tres parámetros $(R_5, m, N \begin{matrix} R_3 \\ R_4 \end{matrix})$
toma uno cualquiera de los valores siguientes:

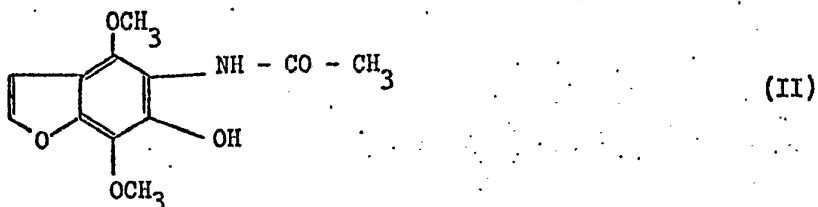
15 - $(H, 1, N \begin{matrix} H \\ \text{alcoholo} \end{matrix})$ donde el grupo alcoholo comprende 1
o 2 átomos de carbono), en cuyo caso $N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ representa una
agrupación monoalcoholamino en la que el grupo alcoholo com-
prende de 1 a 3 átomos de carbono, una agrupación dialcohol-
20 amino en la que los grupos alcoholo comprenden de 1 a 3 áto-
mos de carbono, una agrupación cicloalcoholamino que compren-
de 5 o 6 átomos de carbono, o un radical heterocíclico, so-
bre todo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, heptame-
tilenimino, metil-4-piperidino, metil-4-piperazino y tetra-
hidro-1,2,5,6-piridino; y

25 - $(H, 2, N \begin{matrix} H \\ CH_3 \end{matrix})$, $(H, 1, \text{metil-4-piperazino})$, $(CH_3, 1,$
 $N \begin{matrix} H \\ CH_3 \end{matrix})$ y $(H, 1, N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix})$, en cuyo caso $N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ representa
un radical piperidino.

El procedimiento según la invención consiste:

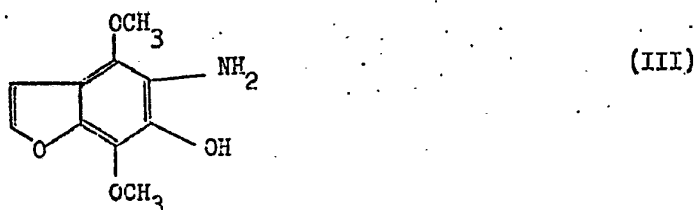
30 a) en tratar acetamido-5-dimetoxi-4,7-hidroxi-6-benzofurano,

1 de fórmula:



5 descrito en la patente francesa n.º 2.178.815, con una solución diluida de ácido clorhídrico, para obtener el compuesto:

10



15 igualmente descrito en la patente francesa n.º 2.178.815, que se condensa:

, con isocianatos de fórmula:



20

en la que R'_4 representa un grupo metilo o etilo, en cloroformo a temperatura ambiente, o

, con cloruro de dimetilcarbamoilo, de fórmula:

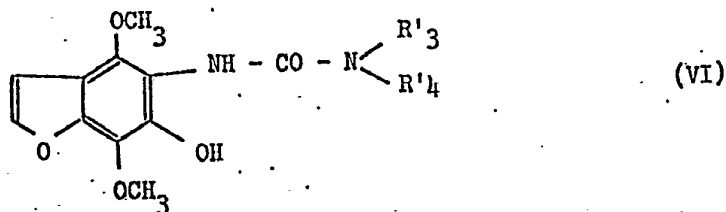


25

a reflujo en cloroformo o en tolueno, en autoclave, para obtener los compuestos de fórmula:

30

1

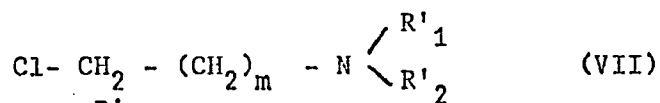


5

en la que el grupo $-N \begin{matrix} / R'3 \\ \backslash R'4 \end{matrix}$ representa un grupo metilamino, etilamino o dimetilamino, y luego condensar los compuestos de fórmula (VI):

con aminas cloradas de fórmula:

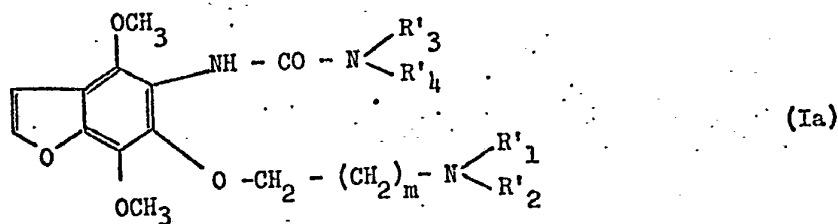
10



15

en la que $-N \begin{matrix} / R'1 \\ \backslash R'2 \end{matrix}$ representa una agrupación dialcoholamino en la que los grupos alcohol comprenden de 1 a 3 átomos de carbono o un radical heterocíclico, sobre todo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, heptametenimino, metil-4-piperidino, metil-4-piperazino y tetrahidro-1,2,5,6-piridino; y siendo m igual a 1 ó 2, a reflujo en acetona o en acetonitrilo, en presencia de carbonato potásico, lo que conduce a los compuestos de fórmula:

20



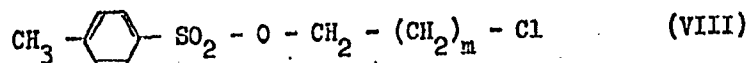
25

en la que los grupos $-N \begin{matrix} / R'3 \\ \backslash R'4 \end{matrix}$ y $-N \begin{matrix} / R'1 \\ \backslash R'2 \end{matrix}$ tienen el mismo significado que en las fórmulas (VI) y (VII) respectivamente, siendo m igual a 1 ó 2:

- o bien con derivados halogenados de fórmula:

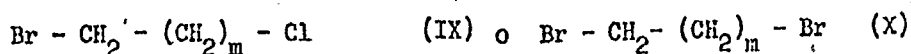
30

1



5

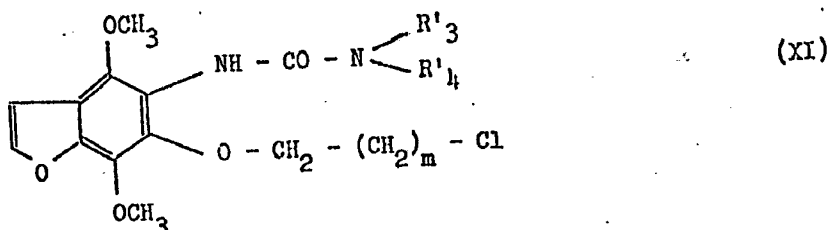
en la que m toma el valor 1 ó 2, a 90°C , en sosa acuosa al 50%, o los derivados halogenados de fórmulas:



10

en las que m toma el valor de 1 ó 2, a reflujo en acetona o acetonitrilo en presencia de carbonato potásico; y hacer reaccionar con los nuevos compuestos así obtenidos, de fórmula:

15



20

en la que m toma el valor 1 ó 2, y el grupo $-\text{N} \begin{array}{l} / \text{R}'_3 \\ \backslash \text{R}'_4 \end{array}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (VI), las aminas de fórmula:

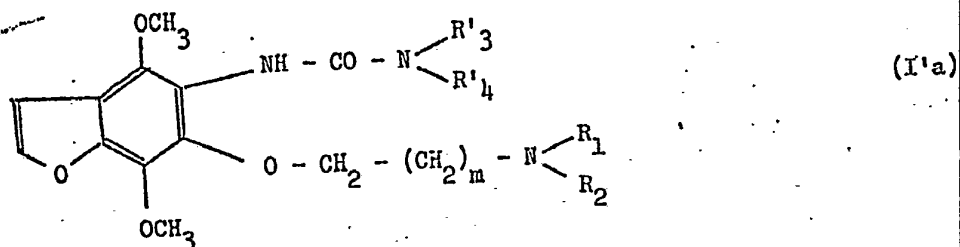


25

en la que el grupo $-\text{N} \begin{array}{l} / \text{R}_1 \\ \backslash \text{R}_2 \end{array}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (VII), y puede representar además una agrupación monoalcoholamino en la que el grupo alcoholo comprende de 1 a 3 átomos de carbono, en tolueno, en autoclave, a una temperatura de 100 a 110°C , lo que conduce a los compuestos de fórmula:

30

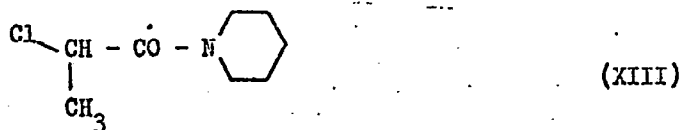
1



5

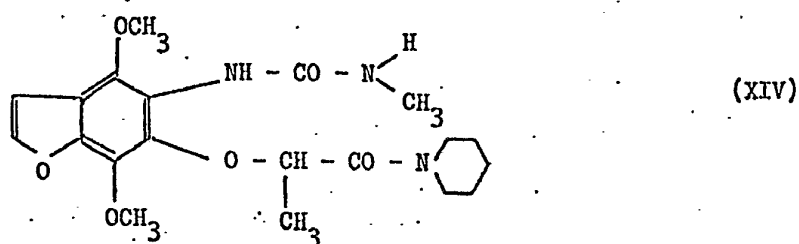
- o bien, cuando $-N \begin{matrix} R'3 \\ R'4 \end{matrix}$ en la fórmula (VI) representa un grupo monoetilamino, con la amida clorada de fórmula:

10



a reflujo en acetona o acetonitrilo en presencia de carbóna to potásico, para obtener el compuesto de fórmula:

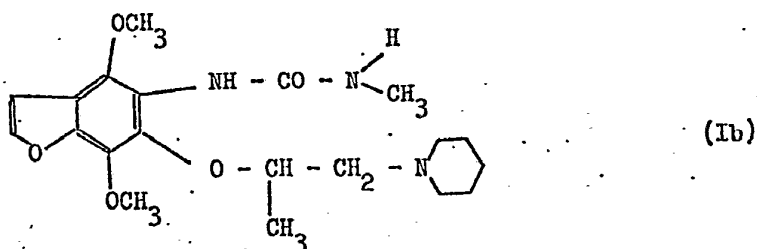
15



20

que luego se reduce con ayuda del hidruro doble de litio y aluminio, a reflujo en tetrahidrofurano, lo que conduce al compuesto de fórmula:

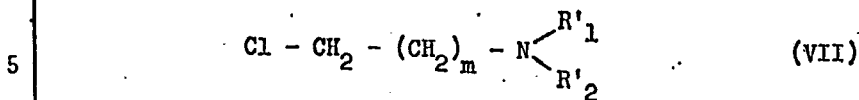
25



30

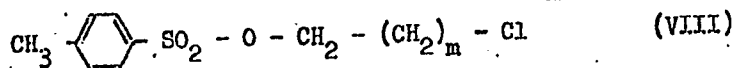
1 b) o bien en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) antes citada:

- con una amina clorada de fórmula:

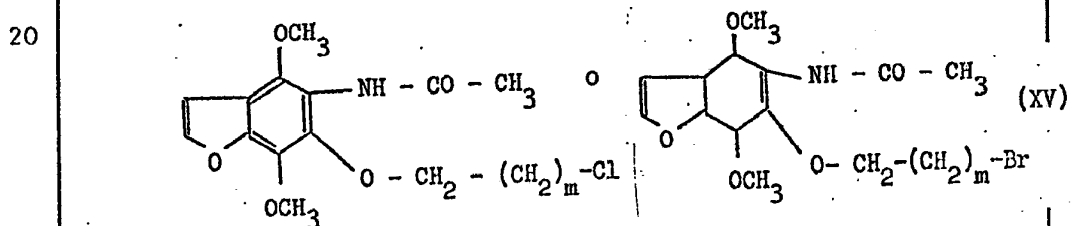


a reflujo en acetona o acetonitrilo en presencia de carbonato potásico, o

10 - con uno cualquiera de los derivados halogenados de fórmulas:



15 en las que m es igual a 1 o 2, en sosa acuosa al 50% en el caso del derivado de fórmula (VIII), y en acetona o acetonitrilo en presencia de carbonato potásico en los otros casos, y condensar los compuestos así obtenidos, de fórmula:

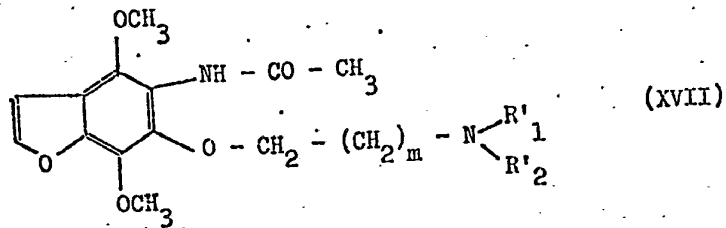


25 con las aminas de fórmula:

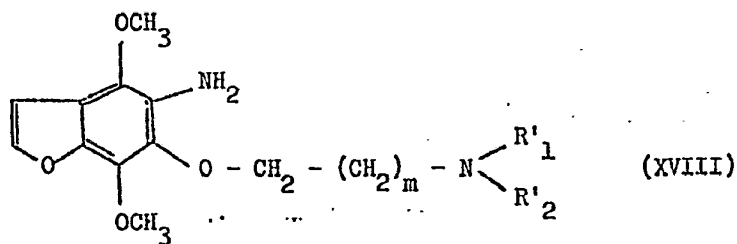


30 en la que $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (VII), en tolueno, en autoclave, lo que conduce a la -

1 obtención de compuestos de fórmula:

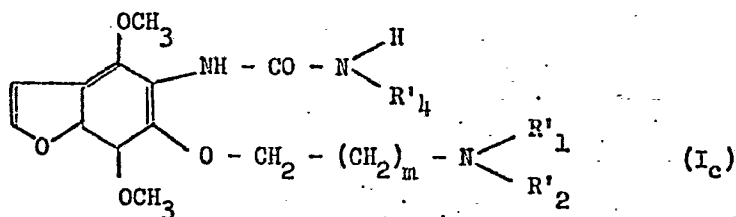


10 en la que m es igual a 1 o 2, y $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (XVI), que se trata con una solución diluída de ácido clorhídrico, para obtener los compuestos de fórmula:



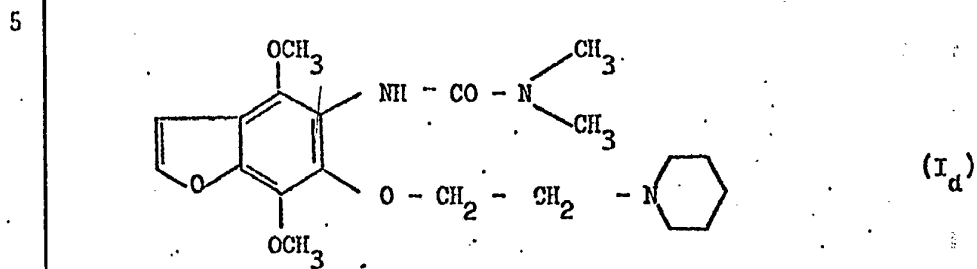
20 donde m y $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$ tienen el mismo significado que en la fórmula (XVII), que se ponen a reaccionar:

25 con los isocianatos de fórmula (IV) antes citados, en tolueno, en autoclave, para obtener los compuestos de fórmula:



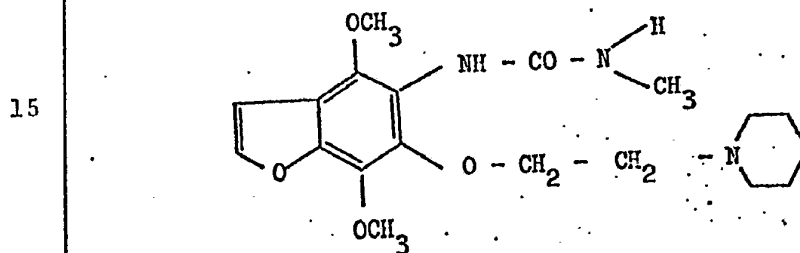
en la que $R'4$ tiene el mismo significado que en la fórmula (IV) y $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (XVIII), y m es igual a 1 o 2, o

1 cuando $-N \begin{matrix} R'_1 \\ R'_2 \end{matrix}$ representa un radical piperidino, y m es igual a 1, con el cloruro de dimetilcarbamoilo de la fórmula (V) antes citada, para obtener el compuesto de fórmula:



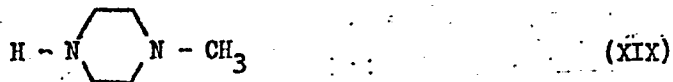
10

efectuándose esta reacción en tolueno a temperatura ambiente. El compuesto de fórmula:



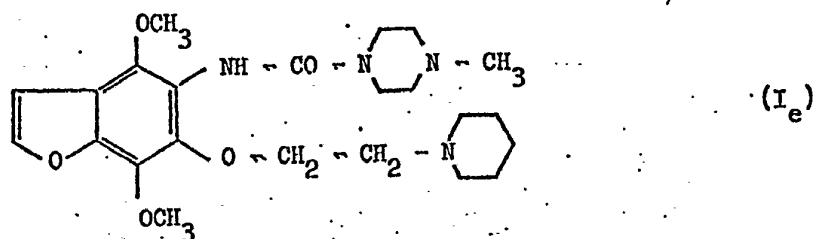
20

preparado según el procedimiento anterior se hace reaccionar después, eventualmente, con la N-metilpiperazina de fórmula:



30

a reflujo en tolueno, lo que conduce al compuesto de fórmula:



1 Las preparaciones siguientes se dan a título de ejemplo para ilustrar la invención.

EJEMPLO 1: Dimetoxi-4,7-(isopropilamino-2-etoxi)-6-N-metil carbamoilamino-5-benzofurano.

5 Número de código: 770.576;

. 1^a etapa: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-hidroxi-6-benzofurano

Número de código: 760.945

10 A una solución de 20,9 g (0,1 moles) de amino-5-dimetoxi-4,7-hidroxi-6-benzofurano en 200 ml de cloroformo se añaden lentamente 5,7 g (0,1 moles) de isocianato de metilo. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se evapora el disolvente, se cristaliza el residuo en éter y se filtra. Se obtienen 23 g del producto deseado.

15 . Rendimiento: 89%

. Punto de fusión: 110°C

. Fórmula empírica: $C_{12}H_{14}N_2O_5$

. Análisis elemental:

20

	C	H	N
Calculado (%)	54,13	5,30	10,52
Hallado (%)	54,03	5,36	10,48

25 . 2^a etapa: (cloro-2-etoxi)-6-dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoil amino-5-benzofurano

Número de código: 770.653

30 Se lleva a reflujo durante 4 horas y media una mezcla de 150 g (0,56 moles) del compuesto obtenido en la etapa precedente, 100 ml (1,2 moles) de cloro-2-bromo-1-etano,

1 y 207 g (1,5 moles) de carbonato potásico en 1,4 l de aceto
nitrilo.

Se filtra en caliente, se enfría y se filtra
el precipitado formado. Se obtienen 115 g del producto de
5 seado.

- . Rendimiento: 62 %
- . Punto de fusión: 148°C
- . Fórmula empírica: $C_{14}H_{17}Cl N_2O_5$
- . Análisis elemental:

10

	C	H	N
Calculado (%)	57,53	5,52	9,50
Hallado (%)	57,46	5,49	9,48

15

. 3ª etapa: dimetoxi-4,7-(isopropilamino-2-etoxi)-6-N-metil
carbamoilamino-5-benzofurano

Número de código: 770,576

Se lleva a reflujo en autoclave durante 15 horas
20 una solución de 11,5 g (0,035 moles) de (cloro-2-etoxi)-6-
-dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-benzofurano obtenido
en la etapa precedente, 8,2 g (0,14 moles) de isopropilamina,
7,5 g (0,05 moles) de yoduro sódico y 4,8 g (0,035 moles) de
carbonato potásico en 200 ml de tolueno. Se filtra, se evapo
25 ra el filtrado y se recristaliza en acetato de etilo. Así se
obtienen 2,2 g del producto deseado.

- . Rendimiento: 18%
- . Punto de fusión: 140°C
- . Fórmula empírica: $C_{17}H_{25}N_3O_5$

30

1 . . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	58,10	7,17	11,96
Hallado (%)	57,89	7,11	11,86

5 EJEMPLO 2: (diisopropilamino-2-etoxi)-6-dimetoxi-4,7-N-metil-
carbamoilamino-5-benzofurano

Número de código: 770.226

10 Se lleva a reflujo durante 4 horas una suspen-
sión de 12 g (0,045 moles) de dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoil-
amino-5-hidroxi-6-benzofurano obtenido en la 1ª etapa del
ejemplo 1, 12 g (0,06 moles) de clorhidrato de diisopropil-
amino-2-cloro-1-etano y 21 g (0,15 moles) de carbonato potá-
15 sico en 100 ml de acetonitrilo. Se filtra, se evapora el
filtrado y se recristaliza el residuo en una mezcla 50/50 de
acetato de etilo y éter isopropílico. Así se obtienen 13,5
g del producto deseado.

. Rendimiento: 77%

20 . Punto de fusión: 142°C

. Fórmula empírica: $C_{20}H_{31}N_3O_5$

. Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	61,05	7,94	10,68
Hallado (%)	61,22	7,94	10,62

25 EJEMPLO 3: dimetoxi-4,7-(metil-4-piperazinocarbamoilamino)-5-
30 -(piperidino-2-etoxi)-6-benzofurano

1 Número de código: 770.520

1^a etapa: diclorhidrato del amino-5-dimetoxi-4,7-piperidino-
etoxi-6-benzofurano

Número de código: 740.778

5 Se lleva 10 horas a reflujo una solución de
25,1 g (0,1 moles) de acetamido-5-dimetoxi-4,7-piperidino-
etoxi-6-benzofurano en 200 ml de ácido clorhídrico 2N. Lue-
go se neutraliza con sosa concentrada, se extrae con aceta-
to de etilo, se evapora el disolvente, se recoge el residuo
10 en acetona y se añaden 30 ml de etanol clorhídrico 7N. Se
filtra y se recristaliza en etanol.

. Punto de fusión: 203°C

. Rendimiento: 43%

. Fórmula empírica: $C_{17}H_{26}Cl_2N_2O_4$

15 . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	51,48	6,74	6,91
Hallado (%)	51,72	6,63	6,81

20

2^a etapa: dimetoxi-4,7-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-2-
-etoxi)-6-benzofurano

Número de código: 750.819

25 Se lleva 3 horas a 80-90°C, en autoclave, una
mezcla de 16 g (0,05 moles) de amino-5-dimetoxi-4,7-piperidino-
etoxi-6-benzofurano preparado en la etapa precedente y 3,2 ml
(0,055 moles) de isocianato de metilo en 500 ml de tolueno.
Luego se evapora el disolvente, se cristaliza el aceite obte-
30 nido en éter de petróleo y se recristaliza en éter isopropílico.

1 Punto de fusión: 120°C

. Rendimiento: 37 %

. Fórmula empírica: $C_{19}H_{27}N_3O_5$

. Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	60,46	7,21	11,13
Hallado (%)	60,42	7,29	11,30

10

3^a etapa: dimetoxi-4,7-(metil-4-piperazinocarbamoilamino)-
-5-(piperidino-2-etoxi)-6-benzofurano

Número de código: 770.520

Se lleva 20 horas a reflujo una solución de 8,5
15 g (0,023 moles) de dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-2-etoxi)-6-benzofurano obtenido en la etapa precedente, y 9,1 g (0,09 moles) de N-metilpiperazina en 100 ml de tolueno. Se evapora el disolvente, se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con agua, se evapora el disolvente,
20 se cristaliza el residuo en éter y se recristaliza en acetato de etilo.

. Rendimiento: 25%

. Punto de fusión: 138°C

. Fórmula empírica: $C_{23}H_{34}N_4O_5$

25 . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	61,86	7,68	12,55
Hallado (%)	61,63	7,70	12,33

30

1 EJEMPLO 4: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-
-2-metil-1-etoxi)-6-benzofurano

Número de código: 770.422

5 1ª etapa: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-
carbonil-1-etoxi)-6-benzofurano

Se lleva 6 horas a reflujo una suspensión de
13,3 g (0,05 moles) de dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-
-5-hidroxi-6-benzofurano obtenido en la 1ª etapa del ejem-
plo 1, 12 g (0,068 moles) de cloro-1-piperidinocarbonil-1-
10 -etano y 13,8 g (0,1 moles) de carbonato potásico en 120 ml
de acetonitrilo. Luego se filtra, se evapora el filtrado,
se recoge el residuo en cloroformo y se filtra en una colum-
na de sílice. Se obtienen 8,5 g (0,02 moles) del compuesto
deseado, o sea un rendimiento del 41%.

15 2ª etapa: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-
-2-metil-1-etoxi)-benzofurano

Se disuelve el compuesto obtenido en la etapa
precedente en 50 ml de tetrahidrofurano, y se añade lenta-
mente la solución obtenida a una suspensión de 2,3 g de hi-
20 druro de litio y aluminio en 100 ml de tetrahidrofurano.
Se lleva 4 horas a reflujo, y luego se hidroliza, se filtra,
se evapora el filtrado y se cromatografía el residuo en una
columna de sílice.

25 Por elución con cloroformo se obtienen 5 g del
compuesto esperado, que se recristaliza en la mezcla acetato
de etilo 20% - éter isopropílico 80%.

. Rendimiento: 50%

. Punto de fusión: 147°C

. Fórmula empírica: $C_{20}H_{29}N_3O_5$

1 . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	61,36	6,47	10,74
Hallado (%)	61,15	7,73	10,58

5 EJEMPLO 5: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-
-2-etoxi)-6-benzofurano

Número de código: 750.819

10 1ª etapa: clorhidrato de acetamido-5-dimetoxi-4,7-(piperidino-
-2-etoxi)-6-benzofurano

Número de código: 740.745

15 Se lleva a reflujo durante 2 horas una mezcla
de 25,1 g (0,1 moles) de acetamido-5-dimetoxi-4,7-hidroxi-
-6-benzofurano, 22,2 g (0,15 moles) de piperidino-2-cloro-
etano y 41,6 g (0,3 moles) de carbonato potásico en 250 ml
de acetona. Luego se filtra, se evapora el disolvente, se
recoge en residuo obtenido en acetona, y se añaden 20 ml
de etanol clorhídrico 7N. Se filtra y se recristaliza en
20 400 ml de propanol.

. Punto de fusión: 260°C

. Rendimiento: 33 %

. Fórmula empírica: $C_{19}H_{27}Cl N_2 O_5$

. Análisis elemental:

25

	C	H	N
Calculado (%)	57,21	6,82	7,02
Hallado (%)	57,35	7,03	7,08

30

1 2^a etapa: diclorhidrato de amino-5-dimetoxi-4,7-(piperidino-
-2-etoxi)-6-benzofurano

Número de código: 740.778

Se lleva 10 horas a reflujo una solución de 25,1
5 g (0,1 moles) de acetamido-5-dimetoxi-4,7-(piperidino-2-etoxi)-
-6-benzofurano preparado en la etapa precedente, en 200 ml
de ácido clorhídrico 2N. Luego se neutraliza con sosa con-
centrada, se extrae con acetato de etilo, se evapora el di-
solvente, se recoge el residuo en acetona y se añaden 30 ml
10 de etanol clorhídrico 7N. Se filtra y se recristaliza en
etanol.

. Punto de fusión: 203°C

. Rendimiento: 43%

. Fórmula empírica: $C_{17}H_{26}Cl_2N_2O_4$

15 . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	51,48	6,74	6,91
Hallado (%)	51,72	6,63	6,81

20

3^a etapa: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-
-2-etoxi)-6-benzofurano

Número de código: 750.819

25 Se lleva 3 horas a 80-90°C, en autoclave, una mez-
cla de 16 g (0,05 moles) de amino-5-dimetoxi-4,7-(piperidino-
-2-etoxi)-6-benzofurano preparado en la etapa precedente, y
3,2 ml (0,055 moles) de isocianato de metilo en 530 ml de to-
lueno. Luego se evapora el disolvente, se cristaliza el acei-
30 te obtenido en éter de petróleo y se recristaliza en éter -

1 isopropílico.

. Punto de fusión: 120°C

. Rendimiento: 37%

. Fórmula empírica: $C_{19}H_{27}N_3O_5$

5 . Análisis elemental:

	C	H	N
Calculado (%)	60,46	7,21	11,13
Hallado (%)	60,42	7,29	11,30

10

EJEMPLO 6: acetamido-5-(cloro-2-etoxi)-6-dimetoxi-4,7-benzofurano

Número de código: 750.885

15

Se lleva a 90°C una solución de 25,1 g (0,1 moles) de acetamido-5-dimetoxi-4,7-hidroxi-6-benzofurano en 15 ml de una solución acuosa de sosa al 50%, y luego se añaden lentamente 21 g (0,1 moles) de tosilato de cloro-2-etanol, se mantiene a 90°C durante 2 horas, se diluye en 1 l de agua, se filtra y se recristaliza en etanol.

20

. Rendimiento: 37%

. Punto de fusión: 180°C

. Fórmula empírica: $C_{14}H_{16}ClN O_5$

. Análisis elemental:

25

	C	H	N
Calculado (%)	53,59	5,14	4,46
Hallado (%)	43,41	5,21	4,75

30

1 EJEMPLO 7: diclorhidrato hidratado de acetamido-5-dimetoxi-
-4,7-(metil-4-piperazinoetoxi)-6-benzofurano
Número de código: 750.934

5 Se lleva 8 horas a reflujo una solución de 15,5
g (0,05 moles) de acetamido-5-(cloro-2-etoxi)-6-dimetoxi-
-4,7-benzofurano preparado en el ejemplo precedente, y 15 g
(0,15 moles) de N-metilpiperazina en 100 ml de tolueno. Se
filtra, se evapora el filtrado bajo vacío, se recoge el re-
siduo en alcohol y se añade clorhídrico alcohólico. Se fil-
10 tra y se recristaliza en alcohol absoluto.

. Rendimiento: 55%

. Punto de fusión: 160°C

. Fórmula empírica: $C_{19}H_{29}Cl_2N_3O_5 + 9/4 H_2O$

. Análisis elemental:

15

	C	H	N
Calculado (%)	46,48	6,88	8,56
Hallado (%)	46,76	6,73	8,34

20

Se ha de observar que por realización del proce-
dimiento que constituye el objeto de la segunda etapa del
ejemplo 1, pero utilizando los reactivos correspondientes,
25 se obtiene el (cloro-3-propoxi)-6-dimetoxi-4,7-N-metilcarba-
moilamino-5-benzofurano, de número de código 770.564, cuyas
características son las siguientes:

. Punto de fusión: 162°C

. Fórmula empírica: $C_{15}H_{19}ClN_2O_5$

30 . Espectro RMN (δ ppm - SODM):

1

7,92 y 7,03, d, (J = 3 Hz) - 2 protones benzofu-
ránicos,

7,11, s, 1 protón urea: $-\text{NH}-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)$

5,98, d, (J = 5 Hz), 1 protón urea: $-\text{N}-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$

5

3,85 y 3,96, s, 6 protones (2 CH_3O)

centrado en 3,92, m, 4 protones, $-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{Cl}$

" " 2,10, m, 2 protones, $-\text{O}-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\text{C}}-\text{Cl}$

2,63, d, (J = 5 Hz), 3 protones $-\overset{\text{I}}{\text{N}}-\text{CH}_3$

10

Por realización del procedimiento objeto de
la tercera etapa del ejemplo 1, pero a partir de los reacti-
vos correspondientes, se obtienen los compuestos de números
de código 770.602, 770.577 y 770.578, inventariados en la
siguiente tabla I.

15

Por realización del procedimiento objeto del
ejemplo 2, y a partir de los reactivos correspondientes, se
obtiene el compuesto de número de código 750.819.

20

Igualmente, por realización del procedimiento
objeto de la primera etapa del ejemplo 5, y a partir de los
reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de
números de código 750.725, 750.761, 750.762, 760.886, --
760.887, 750.732 y 770.191, inventariados en la siguiente
tabla II.

25

Por realización del procedimiento que constitu-
ye el objeto de la segunda etapa del ejemplo 5, y a partir
de los reactivos correspondientes, se obtienen los compues-
tos de fórmula (XVIII) para los que:

. m toma el valor 1 y $\text{N} \begin{cases} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{cases}$ representa una
agrupación dimetilamino, dietilamino, pirroli-
dino, hexametilenimino o heptametilenimino, y

30

. m toma el valor 2 y $\text{N} \begin{cases} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{cases}$ representa el -

1

radical piperidino,

así como el compuesto de número de código 760.618, para el que m toma el valor 1 y N $\begin{matrix} \nearrow R'_1 \\ \searrow R'_2 \end{matrix}$ representa el grupo metil-

5

-4-piperazino, cuyas características son las siguientes:

. Punto de fusión: 62°C

. Rendimiento: \approx 100%. Fórmula empírica: $C_{17}H_{25}N_3O_4$

. Análisis elemental:

10

	C	H	N
Calculado (%)	60,87	7,51	12,53
Hallado (%)	60,56	7,62	12,67

15

20

25

30

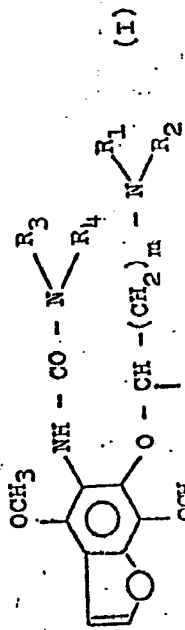


TABLA I

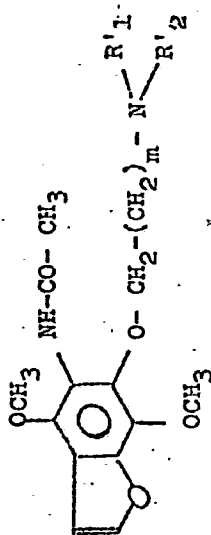
Número de código	-N R3 R4	-N R1 R2	R5	m	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
									Calculado (%)		Hallado (%)			
									C	H	N	C	H	N
760 677	-NH - Et	-N	H	1	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	112	83	61,36	7,47	10,74	61,29	7,63	11,11
770 206	-NH-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	"	"	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₅	337,37	143	53	56,96	6,87	12,46	56,74	6,59	12,43
770 193	-NH-CH ₃	-N(Et) ₂	"	"	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₅	365,42	134	58	59,16	7,45	11,50	59,05	7,43	11,68
770 266	"	-N(C ₃ H ₇ iso) ₂	"	"	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₅	393,47	142	77	61,05	7,94	10,68	61,22	7,94	10,62
770 207	"	-N	"	"	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₅	363,40	116	37	59,49	6,93	11,56	59,17	6,77	11,53
760 954	"	-N	"	"	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	390,45	130	61	61,36	7,47	10,74	61,43	7,38	10,77
760 989	"	-N	"	"	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅	405,48	122	64	62,20	7,71	10,36	61,90	7,51	10,44
770 422	"	-N	CH ₃	"	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	147	50	61,36	7,47	10,74	61,15	7,73	10,58
760 955	"	"	H	2	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	137	59	"	"	"	61,21	7,60	10,60

TABLA I (Continuación)

Número de código	$\begin{matrix} R_3 \\ -N \\ R_4 \end{matrix}$	$\begin{matrix} R_1 \\ -N \\ R_2 \end{matrix}$	R ₅	m	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
									Calculado (%)		Hallado (%)			
								C	H	N	C	H	N	
760 722	-NH-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	H	1	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₅ + H ₂ O	410,46	118	80	55,59	7,37	13,65	55,48	7,08	13,93
770 201	"	-N(CH ₂) ₂ CH ₃	"	"	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	133	75	61,36	7,47	10,74	61,04	7,34	10,89
770 336	-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₂) ₂	"	"	"	391,46	114	50	"	"	"	61,41	7,43	10,58
770 602	-NH-CH ₃	-NH-CH ₃	"	"	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₅ + 3/4 H ₂ O	336,85	147	62	53,48	6,73	12,48	53,72	6,35	12,45
770 576	"	-NH-C ₃ H ₇ iso	"	"	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₅	351,39	140	48	58,10	7,17	11,96	57,89	7,11	11,86
770 577	"	-NH-(C ₆ H ₁₁)	"	"	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₅	391,46	135	60	61,36	7,47	10,74	61,18	7,41	10,43
770 578	"	-N(CH ₂) ₂	"	"	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅	375,41	128	78	60,78	6,71	11,19	60,66	6,68	10,99
770 520	-N(CH ₂) ₂ CH ₃	-N(CH ₂) ₂	"	"	C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₅	446,53	138	35	61,86	7,68	12,55	61,63	7,70	12,33
750 819	-NH-CH ₃	-N(CH ₂) ₂	"	"	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₅	377,43	120	37	60,46	7,21	11,13	60,42	7,29	11,30

TABLA II

(XVII)



Número de código	-N- R'1 R'2	Forma	m	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
								Calculado (%)	Hallado (%)	C	H	N	
740 745		clorhidrato	1	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_5$	398,88	260	33	57,21	6,82	7,02	57,35	7,03	7,08
750 725		metanosulfonato	"	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	444,49	148	60	51,34	6,35	6,30	51,42	6,38	6,37
750 761		clorhidrato $\cdot \text{H}_2\text{O}$	"	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_6$	376,83	110	40	50,99	6,69	7,43	51,13	6,61	6,97
750 762		metanosulfonato $\cdot \text{H}_2\text{O}$	"	$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{H}_2\text{O}_6\text{S}$	464,53	85	42	49,12	6,94	6,03	48,87	6,94	5,82
750 732		metanosulfonato	2	$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	472,55	188	65	53,37	6,83	5,93	53,36	7,13	5,74
760 886		clorhidrato	1	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$	412,90	218	80	58,17	7,08	6,79	58,06	7,12	6,87
760 887		"	"	$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5$	426,93	189	67	59,08	7,32	6,56	58,92	7,47	6,57
770 191		clorhidrato $\cdot \text{H}_2\text{O}$ $\cdot \frac{3}{5}$	"	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 + \frac{3}{5}\text{H}_2\text{O}$	423,71	170	79	56,69	7,18	6,61	56,45	7,24	6,34
770 934		diclorhidrato $\cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ $\cdot \frac{1}{4}$	"	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5 + \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} + \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$	490,90	160	55	46,48	6,88	8,56	46,76	6,73	8,34

1 Los compuestos de fórmula (I) según la invención han sido estudiados en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades antidisríticas.

5 Dos ensayos han permitido poner en evidencia estas propiedades.

1er ensayo

10 Los compuestos de fórmula (I) inhiben durante más de 30 minutos una taquicardia ventricular inducida por sobredosis de uabaína en el perro anestesiado con pentobarbitol sódico (30 mg/kg/i.v.).

15 Los resultados obtenidos con varios de ellos, así como los resultados obtenidos con sustancias de referencia (ajmalina, quinidina, procainamida, diisopiramida y amiodarona) notoriamente conocidas por su actividad antidisrítica, se relacionan en la siguiente tabla III.

20 Se ha de observar que los compuestos ensayados se administran por vía intravenosa, 30 minutos tras el establecimiento de la estabilidad de la taquicardia ventricular

20

25

30

TABLA III

Compuestos ensa- yados	Taquicardia ventricular inducida en el perro por la uabaina	
	Dosis que restable- ce el ritmo sinusal (mg/kg/i.v.)	Duración del efec- to (min)
<u>Según la invención</u>		
750 819	2,4	9 à 105
760 677	2	90 à 120
770 206	4	> 120
770 193	2	120
770 266	2	30 à 120
770 207	2	60
760 954	1	120
760 989	2	< 30
770 422	1	< 20
760 955	2	105
760 722	5	120
770 201	2	15 à 30
770 336	2	30
770 602	2	30
770 576	4	120
770 577	0,5	10
770 578	4	15 à 120
770 520	1	120
<u>Referencia:</u>		
QUINIDINA	8,8	30
PROCAINAMIDA	30	30
AJMALINA	2,5	30
DIISOPIRAMIDA	5	30
AMIODARONA	Inactiva a 9	

1 2º ensayo

5 Los compuestos de fórmula (I) permiten el restablecimiento del ritmo sinusal en un perro de vigilancia con disritmia ventricular polimorfa, 24 horas después de la ligadura de la arteria interventricular anterior según la técnica de Harris.

10 Los resultados obtenidos con varios de ellos, así como los resultados obtenidos con sustancias de referencia (ajmalina, quinidina, procainamida, diisopiramida, amiodarona) notoriamente conocidas por su actividad antidisrítica, se relacionan en la siguiente tabla (IV), siendo administrados los compuestos ensayados por inyección intravenosa lenta, o por vía oral por cebado estomacal.

15

20

25

30

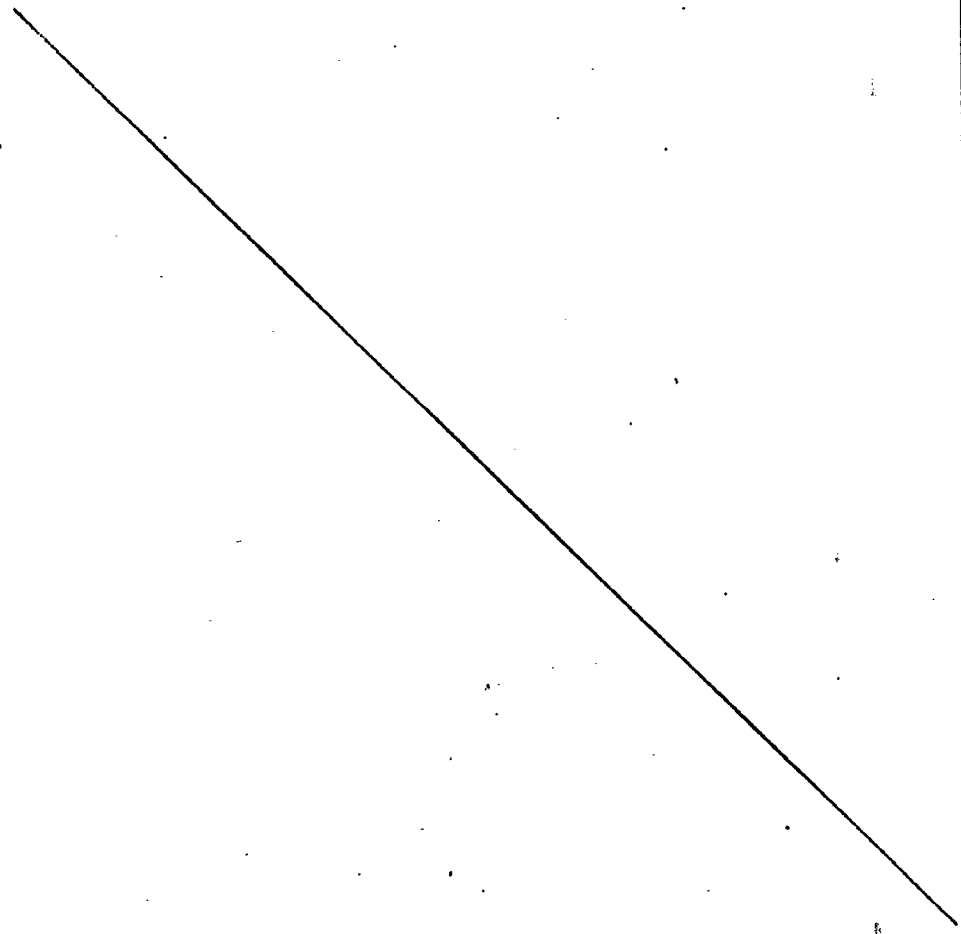


TABLA IV

<u>Compuestos en-</u> <u>sayados</u>		Disritmia polimorfa inducida en el perro por ligadura de una arteria coronaria		
	Dosis adminis- trada (mg/kg/ i.v.)	% de resta- blecimiento del ritmo sinusal	Dosis adminis- trada (mg/kg/ p.o.)	% de res- tableci- miento del rit- mo sinu- sal
<u>Según la inven-</u> <u>ción</u>				
750 819	5	100	12,5	90
760 677	2	90		
770 206				
770 193				
770 266	2	30		
770 207	2	60		
760 954	2	50	12,5	80
760 989	2	100		
770 422				
760 955	2	80 (1/3)		
760 722	5	50		
770 336	2	30		
<u>Referencia</u>				
QUINIDINA	10	42	25	25
PROCAINAMIDA	5	35	≤ 60	
AJMALINA	2,5	25	25	35
DIISOPIRAMIDA	5	45	125	55
AMIODARONA	10	42	50	

1 Como se desprende de los resultados expresados
 en las tablas III y IV, y de los que aparecen en la siguiente
 5 tabla V, la diferencia entre las dosis farmacológicamente
 activas y las dosis letales es lo suficientemente grande
 para permitir la utilización de los compuestos de fórmula
 la (I) en terapéutica.

TABLA V

Compuestos ensayados	Dosis letal 50 (ratón) (mg/kg/i.v.)	
<u>Según la invención</u>		
760 677	28	
770 206	100	
770 193	74	
770 266	52	
770 207	98	
15	760 954	31
760 988	14	
770 422	30	
760 955	42,5	
760 722	145	
770 201	24	
20	770 336	25
770 602	67	
770 576	49	
770 577	9,5	
770 578	72	
770 520	16	
25	750 819	56
<u>Referencia</u>		
QUINIDINA	89	
PROCAINAMIDA	140	
AJMALINA	26	
DIISOPROPILAMIDA	60	
AMIODARONA	150	
30		

1 Por otra parte, es de notar que la mayor parte de los compuestos de fórmula (I) tienen una actividad anti-disrítica igual o superior a la de los compuestos de referencia.

5 Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de las alteraciones del ritmo cardiaco, como, por ejemplo, la taquicardia.

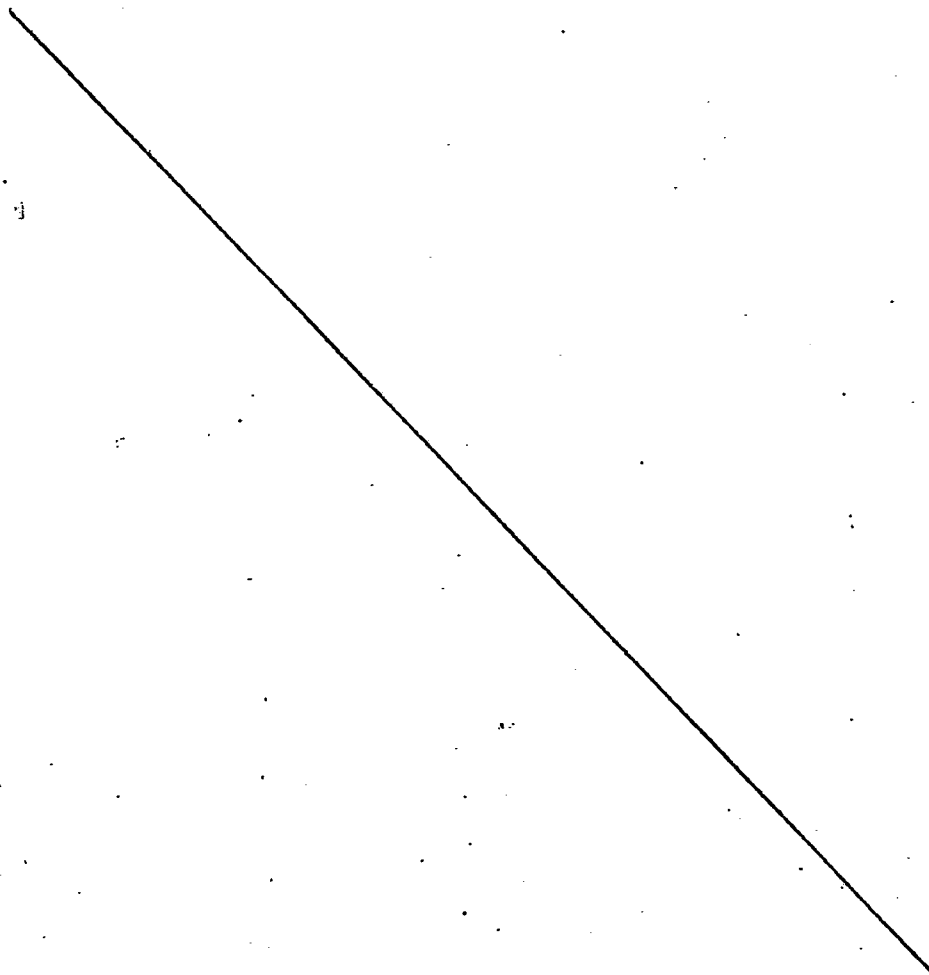
10 Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, gélulas, que contienen de 1 a 200 mg de principio activo (2 a 6 al día), o por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen de 1 a 100 mg de principio activo (1 a 4 al día).

15

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

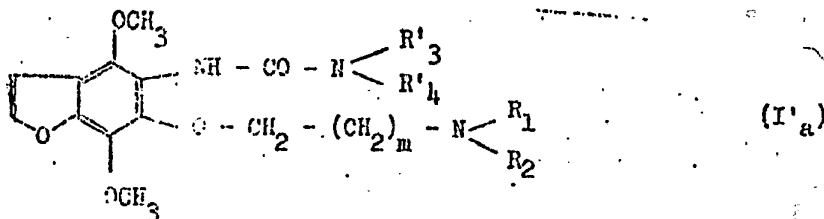
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento de preparación de aminoalcoxi-benzofuranos de fórmula:

15



20

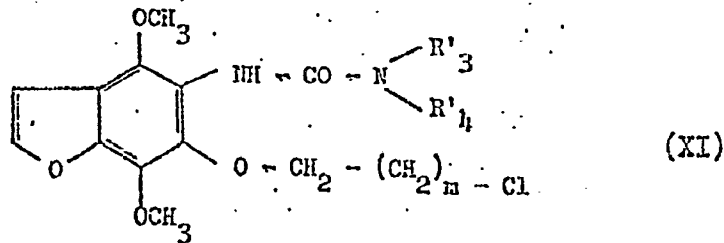
en la que $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}'_3 \\ \diagdown \text{R}'_4 \end{array}$ representa una agrupación monometilamino, monoetilamino o dimetilamino, $-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}$ representa una agrupación monoalcohilamino donde el grupo alcoholo comprende de 1 a 3 átomos de carbono, una agrupación dialcohilamino en la que los grupos alcoholo comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, una agrupación cicloalcohilamino que comprende 5 a 6 átomos de carbono, o un radical heterocíclico, sobre todo pirrolidino, piperidino, hexametenimino, heptametenamino, metil-4-piperidino, metil-4-piperazino y tetrahidro-1,2,5,6-piridino, y m es igual a 1 ó 2, caracterizado porque consiste en tratar los compuestos de la fórmula:

25

30

090678

1



5

en la que m es igual a 1 ó 2, y $-N \begin{matrix} R'3 \\ R'4 \end{matrix}$ representa un grupo monometilamino, monoetilamino o dimetilamino, con una amina de fórmula

10

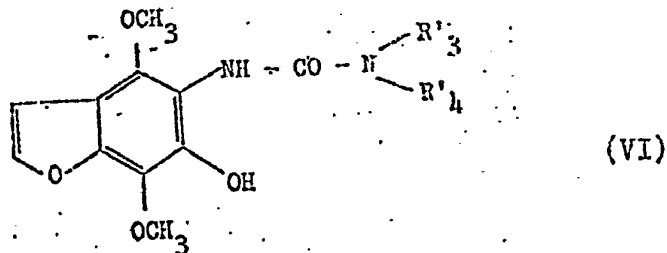


en la que $-N \begin{matrix} R1 \\ R2 \end{matrix}$ tiene el mismo significado que en la fórmula (I'_a), sobre todo en tolueno, en autoclave, a 100-110°C.

15

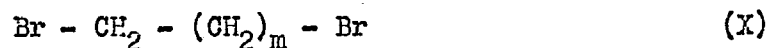
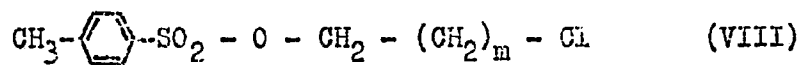
2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque los compuestos de fórmula (XI) se obtienen tratando los compuestos de fórmula:

20



con un compuesto que responde a una de las tres fórmulas siguientes

25



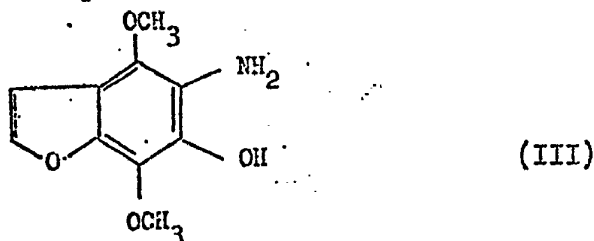
en las que m toma el valor 1 o 2, sobre todo en sosa acuosa al 50%, en el caso de los compuestos de fórmula (VIII),

30

090678

1 y a reflujo en acetona o acetonitrilo en presencia de car-
 bonato potásico, en los otros casos.

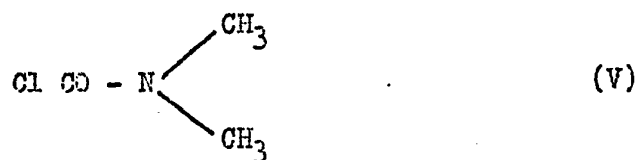
5 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, ca-
 racterizado porque los compuestos de fórmula (VI) se obtie-
 nen condensando el compuesto de fórmula:



10 con isocianatos de fórmula:

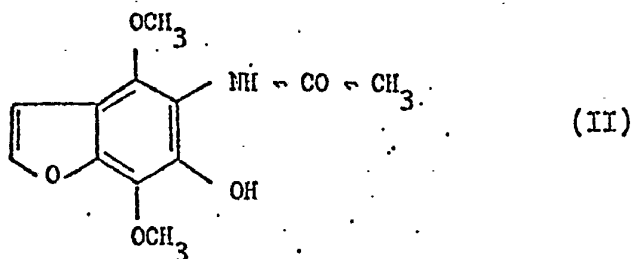


15 en la que R'_4 representa un grupo metilo o etilo, y sobre
 todo en cloroformo; o con cloruro de dimetilcarbamoilo de
 fórmula:



20 sobre todo a reflujo en cloroformo o en tolueno, en auto-
 clave.

25 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, ca-
 racterizado porque el compuesto de fórmula (III) resulta del
 tratamiento del acetamido-5-dimetoxi-4,7-hidroxi-6-benzofu-
 rano de fórmula:



con una solución de ácido clorhídrico diluido.

1

5ª.- Procedimiento de preparación de aminoalcoxi-
benzofuranos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

5

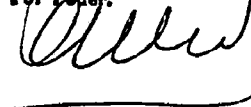
Esta Memoria consta de TREINTA Y TRES hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUN. 1978

P.A.

10

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



15

20

25

30

090678

VAL