

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

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.

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	470784		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			14 JUN 1978		

20 DIC. 1978

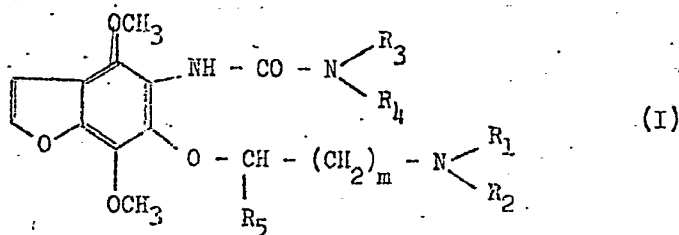
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
76/21287 77/19658	12.7.76 27.6.77	Francia "
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/B61K	460.600
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMINOALCOXIBENZOFURANOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
DELALANDE S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
32, rue Henri Regnault, 92402 COURBEVOIE, Francia		
72 INVENTOR (ES)		
Guy Bourgery, Alain Lacour, Bernard Pourrias y Geneviève, Christine Bregeon		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 69.269)		

IFG

BAD ORIGINAL

1 La presente invención tiene por objeto nuevos  
aminoalcoxibenzofuranos, su procedimiento de preparación y  
su aplicación en terapéutica. Estos compuestos responden  
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:

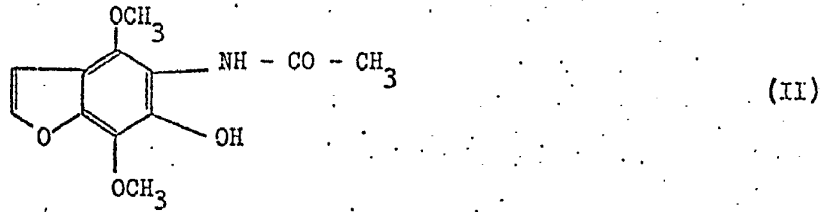
15 - ( $H$ , 1,  $N \begin{matrix} H \\ \text{alcoholo} \end{matrix}$  donde el grupo alcoholo comprende 1  
o 2 átomos de carbono), en cuyo caso  $N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$  representa una  
agrupación monoalcoholamino en la que el grupo alcoholo com-  
prende de 1 a 3 átomos de carbono, una agrupación dialcohol-  
amino en la que los grupos alcoholo comprenden de 1 a 3 áto-  
20 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, 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.

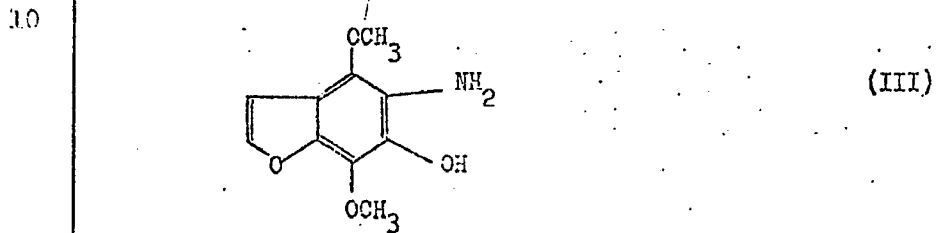
El procedimiento según la invención consiste:

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

1 de fórmula:



5 descrito en la patente francesa nº 2.178.815, con una solución diluída de ácido clorhídrico, para obtener el compuesto:



15 igualmente descrito en la patente francesa nº 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:

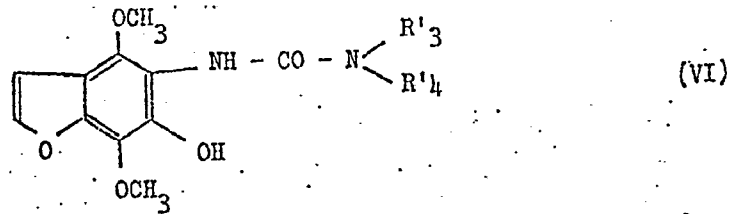


25

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

30

1

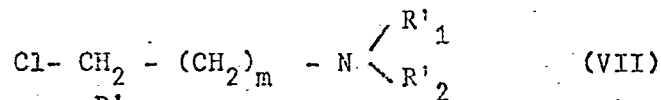


5

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

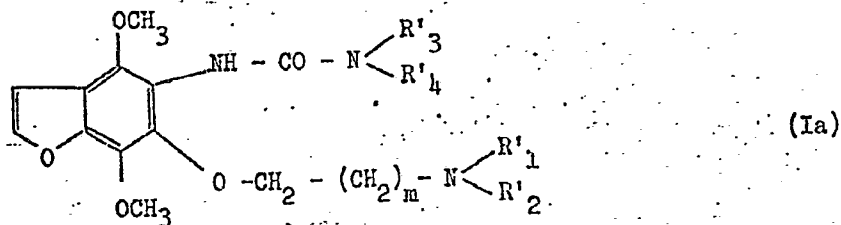
con aminas cloradas de fórmula:

10



en la que  $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$  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



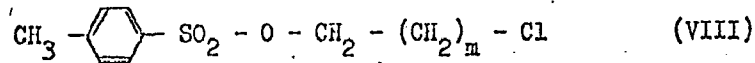
25

en la que los grupos  $-N \begin{matrix} R'3 \\ R'4 \end{matrix}$  y  $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$  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:

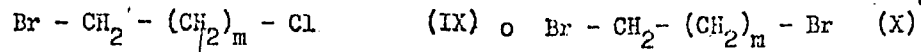
30

1



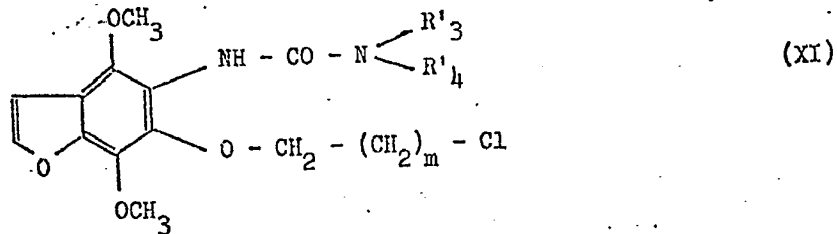
en la que m toma el valor 1 ó 2, a 90°C, en sosa acuosa al 50%, o los derivados halogenados de fórmulas:

5



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:

10



15

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

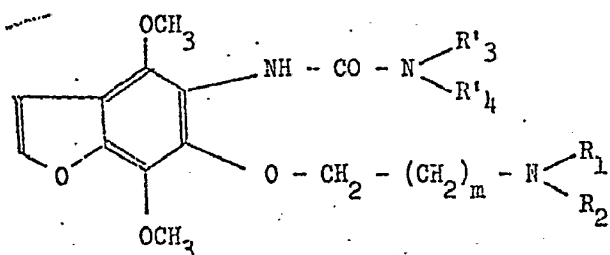
20



en la que el grupo  $-\text{N} \begin{array}{l} \swarrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{array}$  tiene el mismo significado que en la fórmula (VII), y puede representar además una agrupación monoalcohilamino 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

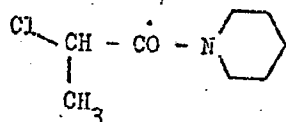


(I'a)

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:

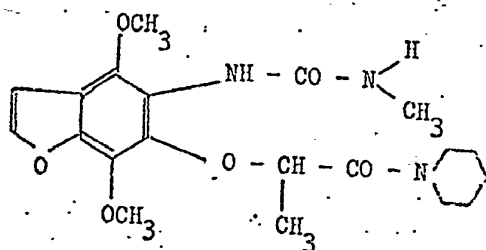
10



(XIII)

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

15

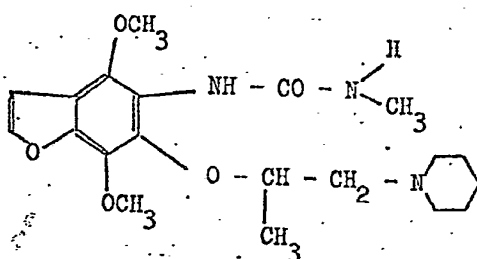


(XIV)

20

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

25

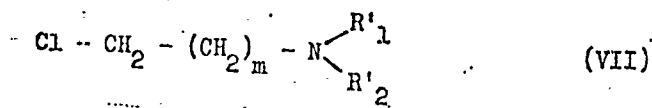


(Ib)

30

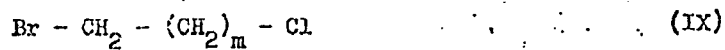
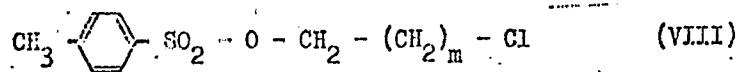
1 b) o bien en hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) antes citada:

- con una amina clorada de fórmula:

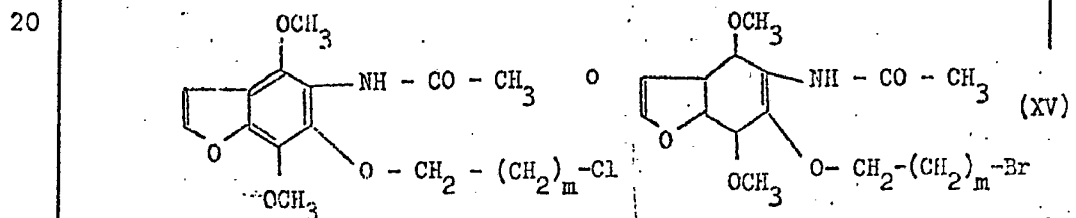


a reflujo en acetona o acetonitrilo en presencia de carbonato potásico, o

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:

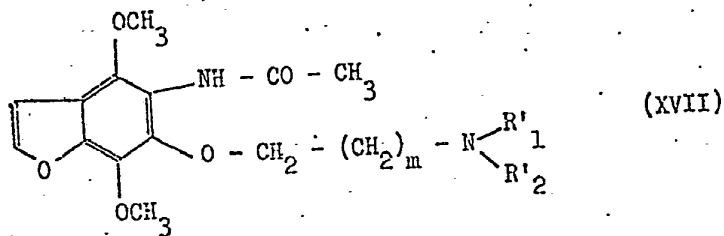


25 con las aminas de fórmula:

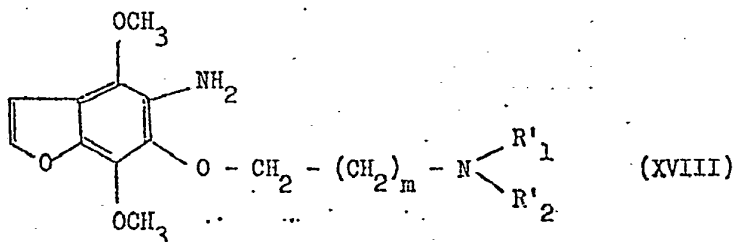


30 en la que  $-\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$  tiene el mismo significado que en la fórmula (VII), en tolueno, en autoclave, lo que conduce a la -

1 obtención de compuestos de fórmula:

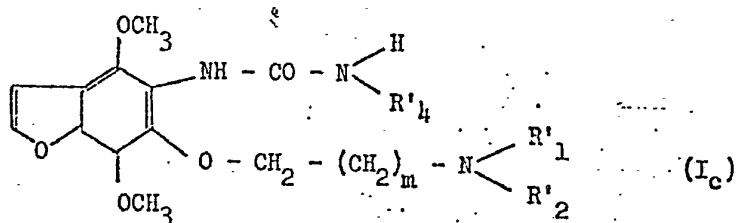


5 en la que m es igual a 1 o 2, y  $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$  tiene el mismo significado que en la fórmula (XVI), que se trata con una solución diluída de ácido clorhídrico, para obtener los com-  
 10 puestos de fórmula:



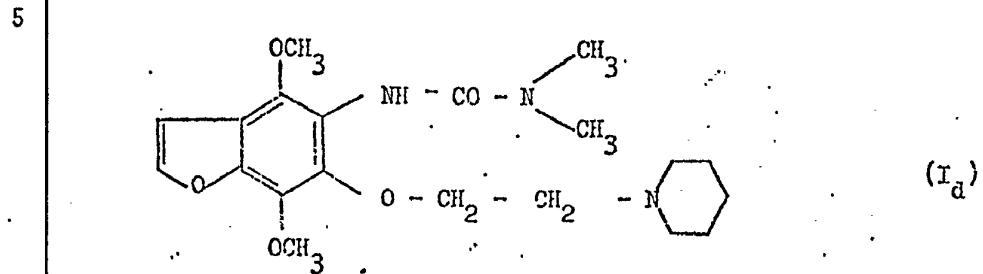
15 donde m y  $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$  tienen el mismo significado que en la fórmula (XVII), que se ponen a reaccionar:

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



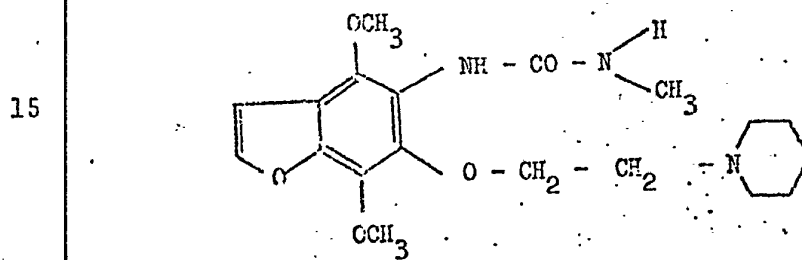
25 en la que  $R'_4$  tiene el mismo significado que en la fórmula (IV) y  $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$  tiene el mismo significado que en la fórmula (XVIII), y  $m$  es igual a 1 o 2, o

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:



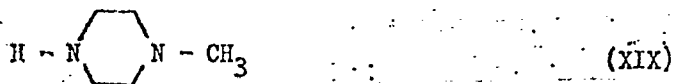
10

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



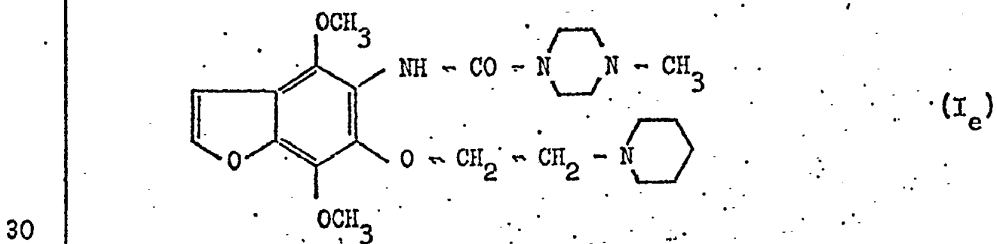
20

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



25

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



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.

Número de código: 770.576;

1<sup>a</sup> etapa: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-hidroxi-6-benzofurano

Número de código: 760.945

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.

- . Rendimiento: 89%
- . Punto de fusión: 110°C
- . Fórmula empírica:  $C_{12}H_{14}N_2O_5$
- . Análisis elemental:

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

2<sup>a</sup> etapa: (cloro-2-etoxi)-6-dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoil amino-5-benzofurano

Número de código: 770.653

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 evap  
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 suspensión 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 potásico en 100 ml de acetonitrilo. Se filtra, se evapora el  
15 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

Número de código: 770.520

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

Número de código: 740.778

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. Luego se neutraliza con sosa concentrada, se extrae con acetato de etilo, se evapora el disolvente, se recoge el residuo 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:  $C_{17}H_{26}Cl_2N_2O_4$

. Análisis elemental:

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

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

Número de código: 750.819

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 obtenido 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

3ª 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 recrystaliza 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

1 1<sup>a</sup> etapa: dimetoxi-4,7-N-metilcarbamoilamino-5-(piperidino-  
5 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 1<sup>a</sup> 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 2<sup>a</sup> 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 tetrahydrofurano, 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 tetrahydrofurano.  
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.

Por elución con cloroformo se obtienen 5 g del  
25 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: clornidrato 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-cloroetano 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<sup>a</sup> etapa: diclorhidrato de amino-5-dimetoxi-4,7-(piperidino-  
-2-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-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<sup>a</sup> 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-benzo  
furano

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:  $C_{14}H_{16}ClN_2O_5$

. 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 recrystaliza 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 ( $\delta$  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 5,98, d, (J = 5 Hz), 1 protón urea:  $-\text{N}-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_3)$
- 3,85 y 3,96, s, 6 protones (2  $\text{CH}_3\text{O}$ )
- centrado en 3,92, m, 4 protones,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{Cl}$
- " " 2,10, m, 2 protones,  $-\text{O}-\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}-\text{Cl}$
- 2,63, d, (J = 5 Hz), 3 protones  $-\text{N}-\text{CH}_3$

10 Por realización del procedimiento objeto de la tercera etapa del ejemplo 1, pero a partir de los reactivos 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 constituye el objeto de la segunda etapa del ejemplo 5, y a partir de los reactivos correspondientes, se obtienen los compuestos de fórmula (XVIII) para los que:

. m toma el valor 1 y  $\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$  representa una agrupación dimetilamino, dietilamino, pirrolidino, hexametilénimino o heptametilénimino, y

30 . m toma el valor 2 y  $\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$  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  $\begin{matrix} R'_1 \\ \swarrow \\ R'_2 \end{matrix}$  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 (Continuación)

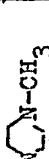
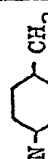
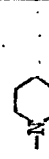
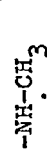
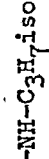


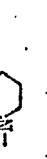


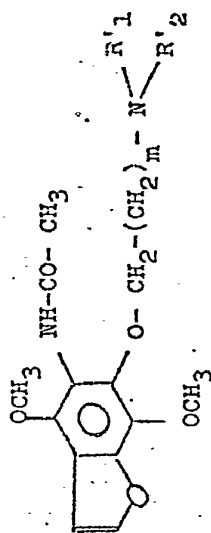
Número de código	$\begin{matrix} R_3 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R_4 \end{matrix}$	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$	R5	m	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
									Calculado (%)		Hallado (%)			
								C	H	N	C	H	N	
760 722	-NH-CH <sub>3</sub>		H	1	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + H <sub>2</sub> O	410,46	118	80	55,59	7,37	13,65	55,48	7,08	13,93
770 201	"		"	"	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	391,46	133	75	61,36	7,47	10,74	61,04	7,34	10,89
770 336	$\begin{matrix} CH_3 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ CH_3 \end{matrix}$		"	"	"	391,46	114	50	"	"	"	61,41	7,43	10,58
770 602	-NH-CH <sub>3</sub>		"	"	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> + 3/4 H <sub>2</sub> O	336,85	147	62	53,48	6,73	12,48	53,72	6,35	12,45
770 576	"		"	"	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	351,39	140	48	58,10	7,17	11,96	57,89	7,11	11,86
770 577	"		"	"	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	391,46	135	60	61,36	7,47	10,74	61,18	7,41	10,43
770 578	"		"	"	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	375,41	128	78	60,78	6,71	11,19	60,66	6,68	10,99
770 520			"	"	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	446,53	138	35	61,86	7,68	12,55	61,63	7,70	12,33
750 819	-NH-CH <sub>3</sub>		"	"	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	377,43	120	37	60,46	7,21	11,13	60,42	7,29	11,30

TABLA II

(XVII)



Número de código	-N $\begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$	Forma	m	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento	Análisis elemental					
								Calculado (%)		Hallado (%)			
								C	H	N	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	"	$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$	444,49	148	60	51,34	6,35	6,30	51,42	6,38	6,37
750 761		clorhidrato + $\text{H}_2\text{O}$	"	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_6$	376,83	110	40	50,99	6,69	7,43	51,13	6,61	6,97
750 762		metanosulfonato + $\text{H}_2\text{O}$	"	$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{H}_2\text{O}_8\text{S}$	464,53	85	42	49,12	6,94	6,03	48,87	6,94	5,92
750 732		metanosulfonato	2	$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$	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 + $\text{H}_2\text{O}$ + 3/5 $\text{H}_2\text{O}$	"	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ + 3/5 $\text{H}_2\text{O}$	423,71	170	79	56,69	7,18	6,61	56,45	7,24	6,34
780 934		diclorhidrato + $\text{H}_2\text{O}$ + 9/4 $\text{H}_2\text{O}$	"	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$ + 9/4 $\text{H}_2\text{O}$	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.

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

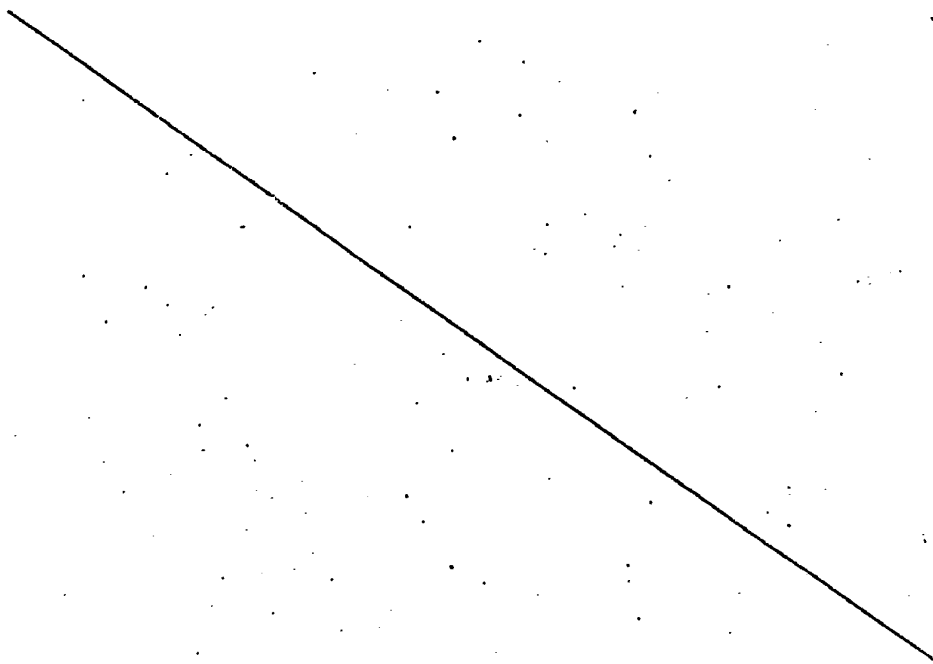


TABLA III

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

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

Los resultados obtenidos con varios de ellos,  
así como los resultados obtenidos con sustancias de referen-  
cia (ajmalina, quinidina, procainamida, diisopiramida, amio-  
10 darona) notoriamente conocidas por su actividad antidisrít-  
mica, se relacionan en la siguiente tabla (IV), siendo admi-  
nistrados los compuestos ensayados por inyección intraveno-  
sa lenta, o por vía oral por cebado estomacal.

15

20

25

30



TABLA IV

Disritmia polimorfa inducida en el perro por ligadura de una arteria coronaria

Compuestos en-  
sayados

Dosis administrada (mg/kg/i.v.)	% de restablecimiento del ritmo sinusal	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	% de restablecimiento del ritmo sinusal
---------------------------------	---	---------------------------------	---

<u>Según la invención</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 siguien  
 te tabla V, la diferencia entre las dosis farmacológicamen  
 te activas y las dosis letales es lo suficientemente gran  
 5 de para permitir la utilización de los compuestos de fórmu  
 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
760 954	31
760 988	14
770 422	30
760 955	42,5
760 722	145
770 201	24
770 336	25
770 602	67
770 576	49
770 577	9,5
770 578	72
770 520	16
750 819	56
<u>Referencia</u>	
QUINIDINA	89
PROCAINAMIDA	140
AJMALINA	26
DIISOPROPILAMIDA	60
AMIODARONA	150

P-

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

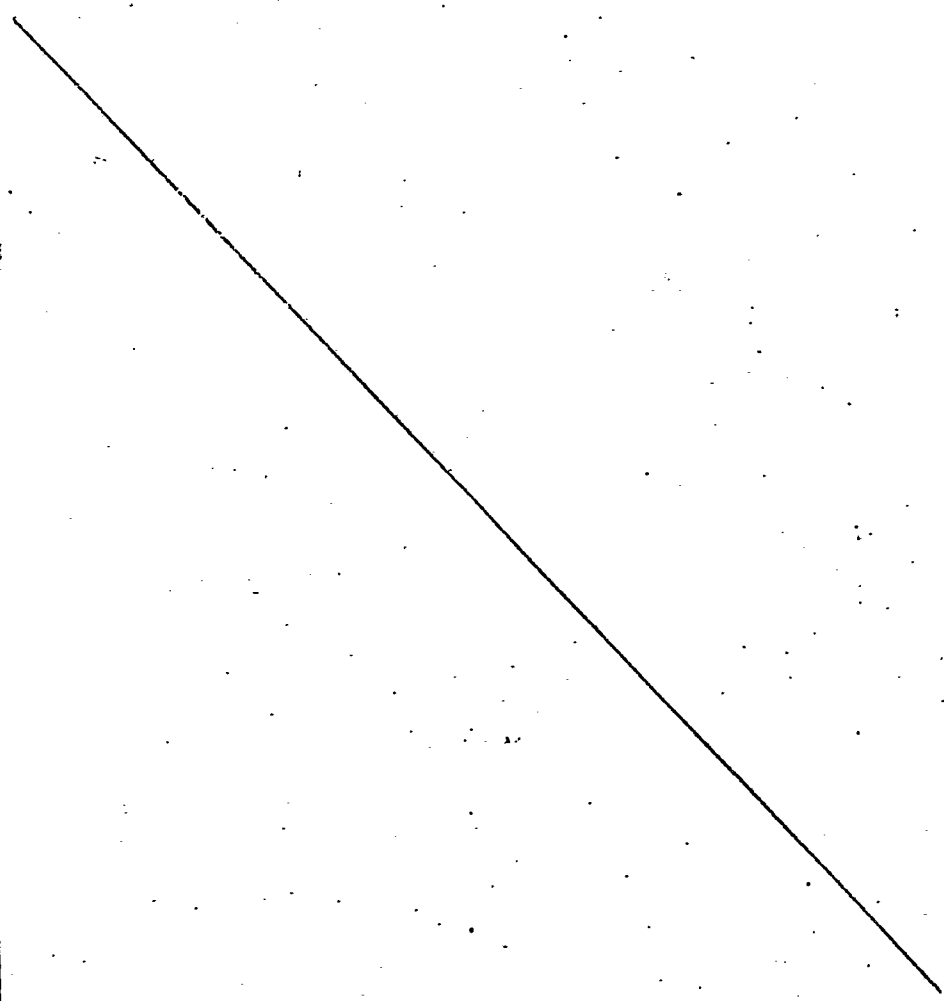
Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, gélulas, que contienen de 1 a 200 mg de principio activo (2 a 6 al día), o por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen de 1 a 100 mg de principio activo (1 a 4 al día).

15

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

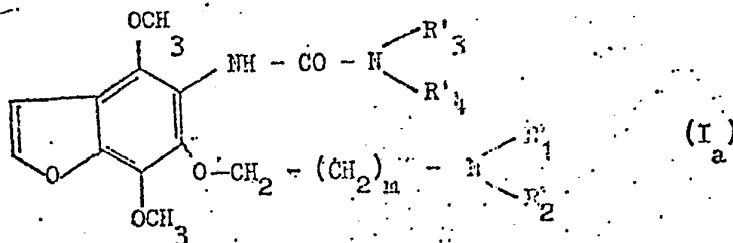
5

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:

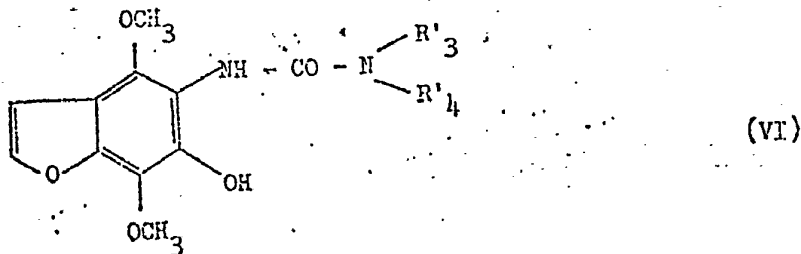
15



20

en la que  $-N \begin{matrix} R'3 \\ R'4 \end{matrix}$  representa un grupo monometilamino, monoetilamino o dimetilamino,  $-N \begin{matrix} R'1 \\ R'2 \end{matrix}$  representa una agrupación dialcoholamino en la que los grupos alcoholilo comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, o un radical heterocíclico, sobre todo pirrolidino, piperidino, hexametilenimino, heptametilenimino, 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 condensar los compuestos de fórmula:

25

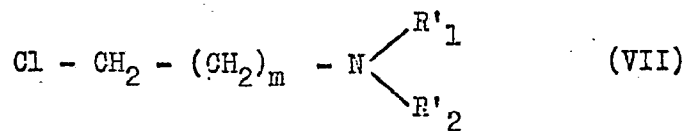


30

090678

Handwritten signature or initials.

1 en la que  $-N \begin{matrix} R'_3 \\ R'_4 \end{matrix}$  tiene el mismo significado que en la fórmula (I<sub>a</sub>), con una amina clorada de fórmula:



en la que m y  $-N \begin{matrix} R'_1 \\ R'_2 \end{matrix}$  tiene el mismo significado que en la fórmula (I<sub>a</sub>), y sobre todo a reflujo en acetona o acetonitrilo, en presencia de carbonato potásico.

10 2ª.- Procedimiento de preparación de aminoalcoxi-benzofuranos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de TREINTA Y UNA hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 JUN. 1978

F.A.

Oscar de Elizaburu  
Por Fedn.