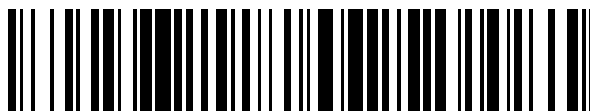


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 804**

51 Int. Cl.:

C07D 307/85

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2007** **E 07856224 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2013** **EP 2121649**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de benzofurano-2-carboxamidas**

30 Prioridad:

21.12.2006 DE 102006060597

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.05.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

BATHE, ANDREAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

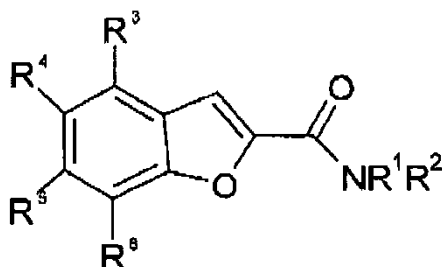
ES 2 404 804 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de benzofurano-2-carboxamidas

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de benzofurano-2-carboxamidas de fórmula I



5 en la que

R^1, R^2 significan H o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, no sustituido o sustituido por A, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos CH_2 del grupo alquilo pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S o por grupos $\text{CH}=\text{CH}$, o donde uno o varios átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$ o SO_2NR^7 ,

NR^1R^2 significan conjuntamente un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, en el que pueden estar presentes adicionalmente 1 o 2 átomos de N y/o 1 o 2 átomos de S y/o 1 o 2 átomos de O y/o un grupo $\text{S}(\text{O})_m$, que puede estar sustituido por A, Hal, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 y/u oxígeno carbonílico,

15 A significa alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que al menos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de O o de S o por un grupo $\text{CH}=\text{CH}$, o al menos un átomo de H puede estar reemplazado por F,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con Hal, A, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NO_2 , CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, COR^7 , SO_2NR^7 o $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

20 Het significa un resto heterocíclico mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 5 a 10 miembros en el anillo, en el que pueden estar presentes 1 a 4 átomos de N y/o 1 a 4 átomos de S y/o 1 a 4 átomos de O y el resto heterocíclico puede estar sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}-\text{Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}-\text{cicloalquilo}$, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NO_2 , CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COA , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, COR^7 , SO_2NR^7 o $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ y/u oxígeno carbonílico,

25 Hal es F, Cl, Br o I,

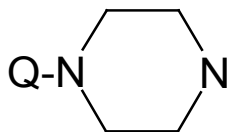
n es 2, 3, 4 o 5,

m es 1 o 2,

o es 1, 2, 3 o 4,

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$, significan independientemente entre sí H, A o alcoxi con 1 a 20 átomos de C, Ar, ariloxi o

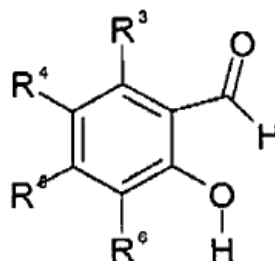
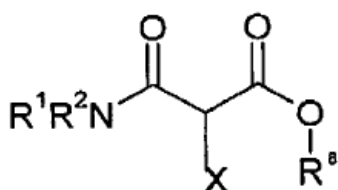
30 R^6COOR^7 , Hal, OH, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NHCOR^7 , CH_2OH , CH_2OR^7 o $\text{CO}(\text{R}^7)_2$, y uno de los restos $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$, especialmente el resto R^4 , en lugar de ello también es 4-bencil-piperazinilo, 4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-ilo, un grupo saliente o



R⁷ significa H o A

Q significa un grupo protector de amino,

5 por transformación de compuestos de fórmula II y III en presencia de una base adecuada



en la que

X significa Hal,

R⁸ significa A y

10 R¹-R⁷ presentan el significado antes indicado.

La invención permite, en particular, la síntesis de benzofurano-2-carboxamidas sustituidas, las cuales son adecuadas como compuestos de partida en la preparación de medicamentos tales como, por ejemplo, antidepresivos. En especial, brinda la posibilidad de preparar de manera sencilla 5-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil)-benzofurano-2-carboxamida. Los compuestos de este tipo son precursores para la síntesis de antidepresivos, por ejemplo para el antidepresivo EMD 68843 (vilazodona).

Hasta ahora se han descrito dos procedimientos para la preparación de (I) a partir de aldehídos salicílicos sustituidos. Los aldehídos salicílicos sustituidos se transformaron bien con XCH₂COOR o bien con XCH(COOR)₂, donde R representa un resto alquilo. A continuación se llevó a cabo una amidación. Los procedimientos conocidos hasta la fecha son, por tanto, procedimientos de múltiples etapas con rendimientos relativamente bajos.

Los documentos del estado general de la técnica son Peschke y col. (Bioorganic & Medical Chemistry Letters 2006, 16(12): 3162-3165), Dimauro EF y col. (Journal of Organic Chemistry 2006, 71(10): 3959-3962), WO 2005/080336, DE 101 12 151 y DE 199 32 314.

Por lo tanto, la invención tenía por objetivo desarrollar un procedimiento de preparación para los compuestos de fórmula (I) o sus sales, que constituyera una simplificación (procedimiento de una sola etapa) y presentara asimismo un mayor rendimiento.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I y sus sales, que constituyen importantes productos intermedios para la preparación de medicamentos, especialmente de aquellos que actúan, por ejemplo, sobre el sistema nervioso central, se pueden obtener por transformación de compuestos de fórmula II o sus sales con compuestos de fórmula III o sus sales.

En lo que precede, y a continuación, los restos R¹ a R⁸, así como Q y X, tienen los significados indicados en las fórmulas I a III, mientras no se indique expresamente lo contrario.

El resto A significa alquilo lineal o ramificado y presenta 1 a 6, preferentemente 1, 2, 3 o 4, en especial 1 o 2, átomos de C. Por lo tanto, alquilo significa especialmente, por ejemplo, metilo, así como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo,

sec-butilo o terc-butilo, asimismo pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, siendo posible que un grupo CH₂ esté reemplazado por un átomo de O o de S o por un grupo CH=CH, o que al menos un átomo de H esté reemplazado por F. Así pues, el resto A significa también, por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, metilsulfanilmétilo, metilsulfaniletilo, metilsulfanilpropilo, etilsulfanilmétilo, etilsulfaniletilo, etilsulfanilpropilo, alilo, propenilo, but-2-enilo, but-3-enilo, pent-3-enilo, pent-4-enilo o hex-3-enilo.

Arilo, o Ar, significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con Hal, A, OR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, COOR⁷, CON(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, NR⁷CON(R⁷)₂, NR⁷SO₂A, SO₂NR⁷ o S(O)_mA, donde A presenta uno de los significados indicados anteriormente y R⁷ y m, uno de los significados indicados a continuación.

Ar es preferentemente fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido, en particular preferentemente fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-trifluorometilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-(trifluorometoxi)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(difluorometoxi)-fenilo, o-, m- o p-(fluorometoxi)-fenilo, más preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2-cloro-3-metil-, 2-cloro-4-metil-, 2-cloro-5-metil-, 2-cloro-6-metil-, 2-metil-3-cloro-, 2-metil-4-cloro-, 2-metil-5-cloro-, 2-metil-6-cloro-, 3-cloro-4-metil-, 3-cloro-5-metil- o 3-metil-4-clorofenilo, 2-bromo-3-metil-, 2-bromo-4-metil-, 2-bromo-5-metil-, 2-bromo-6-metil-, 2-metil-3-bromo-, 2-metil-4-bromo-, 2-metil-5-bromo-, 2-metil-6-bromo-, 3-bromo-4-metil-, 3-bromo-5-metil- o 3-metil-4-bromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-tri-terc-butilfenilo, más preferentemente 2-nitro-4-(trifluorometil)fenilo, 3,5-di-(trifluorometil)-fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, 2-fluoro-5- o 4-fluoro-3-(trifluorometil)-fenilo, 4-cloro-2- o 4-cloro-3-(trifluorometil)-, 2-cloro-4- o 2-cloro-5-(trifluorometil)-fenilo, 4-bromo-2- o 4-bromo-3-(trifluorometil)-fenilo, p-yodofenilo, 2-nitro-4-metoxifenilo, 2,5-dimetoxi-4-nitrofenilo, 2-metil-5-nitrofenilo, 2,4-dimetil-3-nitrofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 4-fluoro-3,5-dimetilfenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 2,4-dicloro-5-metilfenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo o 2,4,6-triisopropilfenilo. Ar es con especial preferencia fenilo.

Cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, no sustituido o sustituido con A significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Cicloalquilo significa asimismo terpenos mono- o bicíclicos, preferentemente p-mentano, mentol, pinano, bornano o alcanfor, incluyéndose cualquier forma estereoisomérica conocida, o adamantilo. Para el alcanfor esto incluye tanto L-alcanfor como D-alcanfor. Cicloalquilo es con especial preferencia ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y 4-metilciclohexilo.

Hal significa flúor, cloro, bromo o yodo, en especial cloro o bromo. En los compuestos de fórmula I, Hal significa con especial preferencia flúor.

Het significa un resto heterocíclico mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 5 a 10 miembros en el anillo, en el que pueden estar presentes 1 a 4 átomos de N y/o 1 a 4 átomos de S y/o 1 a 4 átomos de O y el resto heterocíclico puede estar sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, -[C(R⁷)₂]_o-Ar, -[C(R⁷)₂]_o-cicloalquilo, OR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, COOR⁷, CON(R⁷)₂, NR⁷COA, NR⁷CON(R⁷)₂, NR⁷SO₂A, COR⁷, SO₂NR⁷ o S(O)_mA y/u oxígeno carbonílico, donde A y cicloalquilo presentan uno de los significados indicados anteriormente y R⁷, m y o, uno de los significados indicados a continuación.

Het es preferentemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo sustituido o no sustituido, más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -4 o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-2H-tiopirranilo, 2-, 3- o 4-4H-tiopirranilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzofurilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotienilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-1H-indolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 4- o 5-benzotiadiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 9-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-acridinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo. Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Así pues, Het también puede significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -3-pirrolilo, tetrahidro-1-, -2- o 4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-1H-indolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1,2,3,6-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-azepanilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o 4-pirranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo,

hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolinilo.

Het es con especial preferencia furan-2-ilo no sustituido, tetrahidrofuran-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, tiofen-2-ilo o imidazol-5-ilo.

- 5 R^1 significa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de C, no sustituido o sustituido con A, o alquilo lineal o ramificado con 1 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos CH_2 del grupo alquilo pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S, por grupos $\text{CH}=\text{CH}$ o por grupos $\text{C}=\text{C}$, o donde uno o varios átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$ o SO_2NR^7 , donde A, Ar, Hal, Het y cicloalquilo presentan uno de los significados indicados anteriormente y R^7 , uno de los significados indicados a continuación.

- 15 R^1 significa asimismo preferentemente H, alilo, bencilo, feniletilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, aminocarbonilmetilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 4-dimetilaminobutilo, 2-metilaminoetilo, cianometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, prop-2-inilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-metil-ciclohexilo, ciclohexil-metilo, furan-2-il-metilo, 2-morfolin-4-il-etilo, piridin-3-il-metilo, piridin-2-il-metilo, piridin-4-il-metilo, 2-imidazol-5-il-etilo, tiofen-2-il-metilo o tetrahidrofuran-2-il-metilo.

R^2 significa H, A o R^1 , donde A y R^1 presentan uno de los significados indicados anteriormente. R^2 es con especial preferencia H.

- 20 NR^1R^2 significa conjuntamente un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, en el que pueden estar presentes adicionalmente 1 o 2 átomos de N y/o 1 o 2 átomos de S y/o 1 o 2 átomos de O y/o un grupo $\text{S}(\text{O})_m$ y que puede estar sustituido con A, Hal, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 y/u oxígeno carbonílico, donde A, Hal y cicloalquilo presentan uno de los significados indicados anteriormente y R^7 y m, uno de los significados mencionados a continuación.

- 25 NR^1R^2 es preferentemente 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o 4-imidazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 1-, 2-, 3- o 4-azepanilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, 1,4 -dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo o 1-, 2- o 3-piperazinilo. NR^1R^2 es con especial preferencia piperidin-1-ilo y morfolin-1-ilo.

n significa 2, 3, 4 o 5, con especial preferencia 4.

m significa 1 o 2.

o significa 0, 1, 2, 3 o 4.

- 30 "Grupo saliente" se refiere a un grupo que se desprende durante la reacción. Para ello son especialmente adecuados los grupos Hal, como Cl o Br, toluenosulfonilo, bencenosulfonilo, mentanosulfonilo y trifluorometanosulfonilo.

- 35 La expresión "grupo protector de amino" se refiere a grupos que son capaces de proteger grupos amino frente a reacciones químicas pero que se pueden eliminar fácilmente una vez transcurrida la reacción deseada (en otro lugar de la molécula). Los grupos protectores de amino típicos son, en particular, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos.

- 40 Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada, el tipo y el tamaño tienen un papel secundario. Aun así, se prefieren especialmente los grupos protectores de amino con 1 a 20, preferentemente 1 a 8, átomos de C. Por grupos acilo se entienden derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, y en particular grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, y muy especialmente aralcoxycarbonilo. Algunos ejemplos de este tipo de grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o tolilo; ariloxialcanóilo, como fenoxiacetilo; alcóxicarbonilo, como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, BOC (terc-butoxycarbonilo), 2-yodoetoxycarbonilo; aralquilo oxycarbonilo, como CBZ (carbobenzoxycarbonilo), 4-metoxibenciloxycarbonilo, Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonilo); arilsulfonilo, como Mtr (4-metoxi-2,3,6-trimetilfenilsulfonilo).

El grupo protector de amino significa, en particular, bencilo o BOC.

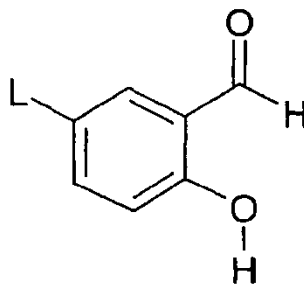
R^3 , R^4 , R^5 y R^6 significan independiente entre sí y preferentemente H, metilo o etilo, en particular H.

R⁴ significa con especial preferencia metilo, etilo, 4-bencilpiperazinilo o 4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-ilo o un grupo saliente, pero en particular H o 4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-ilo o un grupo saliente.

R⁷ y R⁸ significan independiente y preferentemente metilo o etilo, pero en particular etilo.

5 Un compuesto de fórmula II especialmente preferido es la monoamida del éster monoetilico del ácido bromomalónico.

Los compuestos de fórmula III especialmente preferidos son el 5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-hidroxibenzaldehído o



10 en la que L significa un grupo saliente, preferentemente Br. En el procedimiento de acuerdo con la invención el compuesto de fórmula III se disuelve o suspende preferentemente en un disolvente, como, por ejemplo, agua, alcohol, éter, hidrocarburos saturados o aromáticos, halogenados o sin halógenos o sus mezclas, pero en particular en disolventes apróticos polares como, por ejemplo, dimetilformamida. Se añade una base adecuada, como, por ejemplo, carbonato potásico o alcoholato alcalino. A continuación se añade el compuesto de fórmula II y se agita durante 1 a 12 h, preferentemente durante 1,5 a 8 h. Durante otras 1 a 24 h, preferentemente durante 2 a

15 10 h, la mezcla de reacción se calienta a entre 20°C y 200°C, preferentemente a entre 50°C y 180°C y en especial a entre 80°C y 150°C. El compuesto objetivo así generado se obtiene mediante el procesamiento habitual.

"Procesamiento habitual" significa preferentemente una filtración, la adición de agua y una nueva filtración.

A continuación se indican formas de realización preferidas del procedimiento de acuerdo con la invención:

20 Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado porque la transformación de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III en los compuestos de fórmula I se realiza entre 0°C y 200°C.

Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado porque la transformación de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III en los compuestos de fórmula I se realiza a un pH de 7 a 14, preferentemente a pH 8-11.

25 Las sustancias preparadas con la ayuda del procedimiento de acuerdo con la invención pueden servir de precursores para la síntesis de antidepresivos, en particular para el antidepresivo EMD 68843 (vilazodona).

En lo sucesivo, °C significa grados centígrados.

Ejemplo 1

30 Se disuelven a 20°C bajo agitación 1,4 g de 2-hidroxibenzaldehído en 15 ml de dimetilformamida. Se añaden 2,1 g de carbonato potásico y se agita durante 15 min. A continuación se dosifican 2,8 g de monoamida del éster monoetilico del ácido 2-bromomalónico. La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente y, después, durante 5 h a 120°C. Tras el enfriamiento a 20°C se elimina la proporción de sólidos por filtración; el residuo de filtración se lava con 20 ml de dimetilformamida y se desecha. Los filtrados reunidos se diluyen lentamente bajo agitación con 150 ml de agua y se agitan durante 1 h a 20°C. El producto sólido generado se recoge por filtración, y el residuo de
35 filtración se lava con agua y se seca. El sólido generado se recristaliza en tolueno/n-heptano.

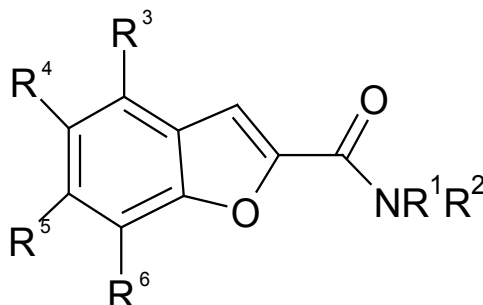
Ejemplo 2

5 Se disuelven a 20°C bajo agitación 3,5 g de 5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-hidroxibenzaldehído en 15 ml de dimetilformamida. Se añaden 2,1 g de carbonato potásico y se agita durante 15 min. A continuación se dosifican 2,8 g de monoamida del éster monoetilico del ácido 2-bromomalónico. La mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente y, después, durante 5 h a 120°C. Tras el enfriamiento a 20°C se elimina la proporción de sólidos por filtración; el residuo de filtración se lava con 20 ml de dimetilformamida y se desecha. Los filtrados reunidos se diluyen lentamente bajo agitación con 150 ml de agua y se agitan durante 1 h a 20°C. El producto sólido generado se recoge por filtración, y el residuo de filtración se lava con agua y se seca. El sólido generado se recristaliza en tolueno/n-heptano.

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de benzofurano-2-carboxamidas de fórmula I



5 en la que

R^1, R^2 significan H o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C, no sustituido o sustituido por A, o alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de C, donde uno o varios grupos CH_2 del grupo alquilo pueden estar reemplazados por un átomo de O o de S o por grupos $\text{CH}=\text{CH}$, o donde uno o varios átomos de hidrógeno del grupo alquilo pueden estar reemplazados por Hal, OH, Ar, Het, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, $\text{N}(\text{R}^7)_2$, CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$ o SO_2NR^7 ,

NR^1R^2 significan conjuntamente un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros, en el que pueden estar presentes adicionalmente 1 o 2 átomos de N y/o 1 o 2 átomos de S y/o 1 o 2 átomos de O y/o un grupo $\text{S}(\text{O})_m$, que puede estar sustituido por A, Hal, cicloalquilo con 3 a 10 átomos de C, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 y/u oxígeno carbonílico,

15 A significa alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de C, en el que al menos un grupo CH_2 puede estar reemplazado por un átomo de O o de S o por un grupo $\text{CH}=\text{CH}$, o al menos un átomo de H puede estar reemplazado por F,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una o varias veces con Hal, A, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NO_2 , CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COR^7 , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, COR^7 , SO_2NR^7 o $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$,

20 Het significa un resto heterocíclico mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 5 a 10 miembros en el anillo, en el que pueden estar presentes 1 a 4 átomos de N y/o 1 a 4 átomos de S y/o 1 a 4 átomos de O y el resto heterocíclico puede estar sustituido una, dos o tres veces con Hal, A, $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}-\text{Ar}$, $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{O}-\text{cicloalquilo}$, OR^7 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NO_2 , CN, COOR^7 , $\text{CON}(\text{R}^7)_2$, NR^7COA , $\text{NR}^7\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, COR^7 , SO_2NR^7 o $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ y/u oxígeno carbonílico,

25 Hal es F, Cl, Br o I,

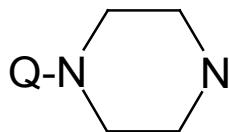
n es 2, 3, 4 o 5,

m es 1 o 2,

o es 1, 2, 3 o 4,

$\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ significan independientemente entre sí H, A o alcoxi con 1 a 20 átomos de C, Ar, ariloxi o

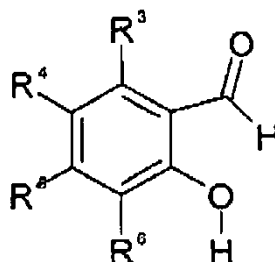
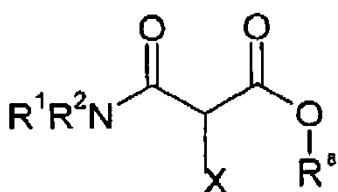
30 R^6COOR^7 , Hal, OH, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^7)_2$, NHCOR^7 , CH_2OH , CH_2OR^7 o $\text{CO}(\text{R}^7)_2$, y uno de los restos $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$, en lugar de ello también es 4-bencil-piperazinilo, 4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-ilo, un grupo saliente o



R⁷ significa H o A

Q significa un grupo protector de amino,

5 por transformación de compuestos de fórmula II y III en presencia de una base adecuada



en la que

X significa Hal,

R⁸ significa A y

10 R¹-R⁷ presentan el significado antes indicado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R⁴ significa un grupo saliente, 4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-ilo o 4-bencilpiperazinilo.

3. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 2, en el que R³, R⁵ y R⁶ significan independientemente entre sí H o metilo.

15 4. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 3, en el que R⁷ significa H.

5. Procedimiento según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 4, en el que R⁸ significa alquilo.

6. Procedimiento para la preparación de 5-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil)-benzofurano-2-carboxamida según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 5.

20 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la transformación de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III se produce en un disolvente aprótico polar.

8. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I según una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7, caracterizado porque la transformación de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III en los compuestos de fórmula I se realiza a valores de pH de entre 7 y 14 y a temperaturas de 0 a 200°C.

25 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque como compuesto de fórmula III se usa 5-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-2-hidroxibenzaldehído.