

406084

13



P.- 51.926

E 3492/DA

Int. Cl.² C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar ler. CERTIFICADO DE ADICION

a nombre de DELALANDE S.A.

sociedad anónima francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, 92, Courbevoie,
Francia.

por: Mejoras introducidas en el objeto de la patente prin
cipal nº 368.973, concedida el 20 de Julio de 1970
por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVA
DOS DEL CINAMOIL-5 BENZOFURANO"

(Clase Internacional C07d)

6.9.72

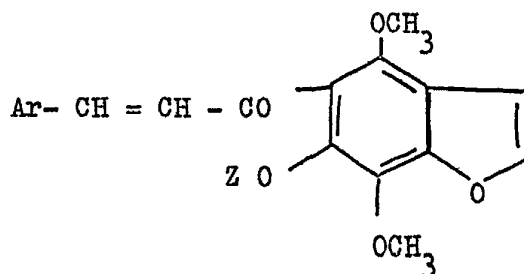
- 1 -

406084



La solicitud de patente principal, patente española nº 368.973, tiene por objeto un procedimiento de preparación de derivados del cinamoil-5 benzofurano de fórmula:

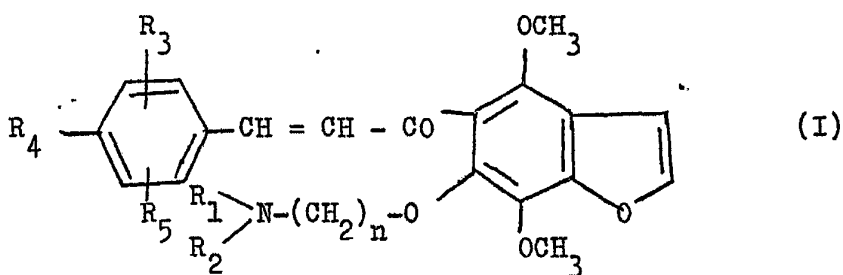
5



en la cual Ar es un núcleo fenilo que puede ser sustituido o no, y Z una cadena N-terciaria amino-alcoxi.

La presente adición se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de igual estructura que, más precisamente, responden a la fórmula:

15



25

en la cual:

406084



-el grupo $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ representa un grupo dimetilamino, die-

tilamino o diisopropilamino, o incluso un núcleo pirroli-

dino, piperidino, morfolino o perhidroazepino;

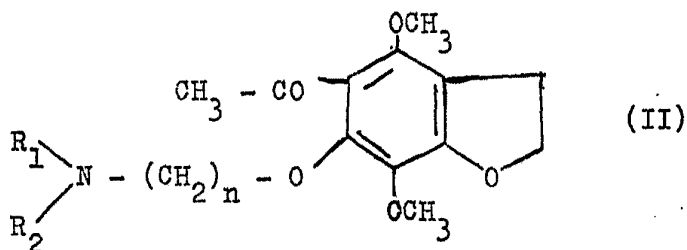
5 -el índice n es igual a 2 ó a 3;

-los radicales R_3 , R_4 y R_5 , idénticos o diferentes unos de otros, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi que comprende de 1 a 4 átomos de carbono, un halógeno, un grupo hidroxilo, pudiendo dos de los radicales R_3 , R_4 y

10 R_5 aún formar conjuntamente un puente metilenodioxi, siendo el radical restante entonces un átomo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) son obtenidos haciendo reaccionar en medio alcalino un éter aminado conveniente de la quelinona de fórmula:

15

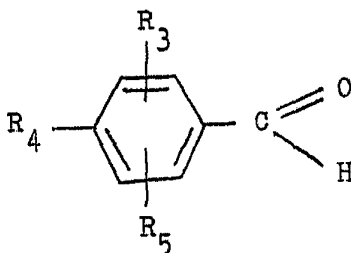


20

con un aldehído aromático conveniente de fórmula:

406084

13 S



(III)

fórmulas en las cuales R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen la misma significación que en la fórmula (I).

10 El modo operatorio aplicado puede ser idéntico al que es expuesto en la solicitud de patente principal, es decir, que los compuestos de fórmula II y III pueden ser reunidos en el seno de una solución alcohólica a la que se añade gota a gota una solución de sosa manteniendo
15 la temperatura de la mezcla de reacción a 20°C, siendo recuperado el producto obtenido después de aproximadamente 4h 30 en contacto con la temperatura ambiente, bajo agitación, por dilución de la citada mezcla de reacción en agua y extracción con éter.

20 Excepto cuando uno de los radicales R₃, R₄ y R₅ es un grupo hidroxilo, se pueden añadir igualmente los compuestos de fórmula II y III, sin disolvente, a una solución de sodio en metanol, dejar en contacto durante aproximadamente 4 horas bajo agitación, y recuperar el producto
25 esperado por dilución en agua, separación del precipi-

406084



tado formado por filtración, redisolución en éter, lavado con agua y recristalización en éter isopropílico.

En la mayor parte de los casos, este segundo modo operatorio permite un aumento del rendimiento.

5 Los compuestos de fórmula (I), obtenidos de una u otra manera, pueden a continuación ser transformados en sus sales de adición ácida.

Las preparaciones siguientes son dadas a título de ejemplo para ilustrar estos dos modos operatorios.

10 Ejemplo 1.-

Cinamoil-5-dimetoxi-4,7-piperidinoetoxi-6 benzo furano.

Número de código: 71 63

15 A una solución que contiene 0,15 moles de acetil-5-dimetoxi-4,7-piperidinoetoxi-6 benzofurano y 0,14 moles de benzaldehído en 400 ml de etanol, se añade gota a gota 140 ml de sosa al 50% manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 20°C. Se deja en contacto bajo agitación durante 4 h $\frac{1}{2}$ después se vierte la mezcla de reacción en
20 un litro de agua. Se extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora el disolvente y se recristaliza el residuo en éter isopropílico.

Punto de fusión : 75°C

Rendimiento : 75%

25 Fórmula bruta : $C_{26}H_{29}NO_5$

406084



Análisis elemental :	C	H	N
Calculado	71,70	6,71	3,22
Encontrado	71,71	6,69	3,28

Ejemplo 2.-

5 Oxalato de (p-clorocinamoil)-5-dimetilaminoe-
toxi-6-dimetoxi-4,7 benzofurano.

Número de código: 70413

A una solución de 4 g de sodio en 400 ml de me-
tanol anhidro, a 20°C, se añade 0,4 moles de p-clorobenzal
10 dehido y 0,4 moles de acetyl-5-dimetilaminoetoxi-6-dimeto-
xi-4,7 benzofurano (sin disolvente). Se deja en contacto
bajo agitación durante 4 h, luego se diluye por 1,5 litros
de agua. Precipita un aceite que cristaliza. Se filtra y
disuelve el precipitado separado en 500 ml de éter. Se la
15 va la solución obtenida por 3 veces 200 ml de agua. Des-
pués de la evaporación, se recristaliza el producto obte-
nido, a saber, el (p-clorocinamoil)-5-dimetilaminoetoxi-6-
dimetoxi-4,7 benzofurano, en 250 ml de éter isopropílico.

Punto de fusión : 83°C

20 Rendimiento : 70 %

Fórmula bruta : C₂₃H₂₃Cl NO₅

Análisis elemental : C H N

Calculado %: 64,26 5,63 3,26

Encontrado %: 64,11 5,60 3,35

25 Por adición de una cantidad equimolecular de áci

406084



do oxálico a la base antes citada, se obtiene el oxalato correspondiente.

Fórmula bruta : $C_{25}H_{26}ClNO_9$

Análisis elemental : C H N

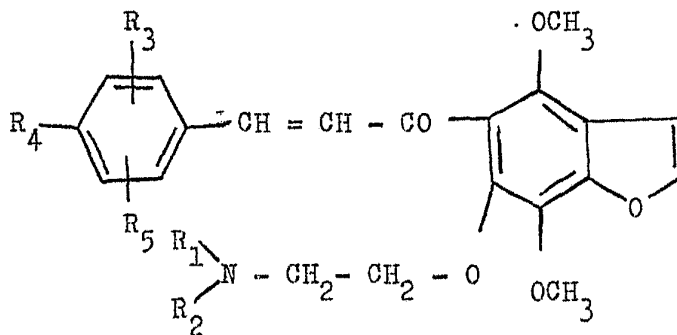
5 Calculado %: 57,75 5,04 2,69

 Encontrado %: 57,62 5,15 2,79

Los compuestos relacionados en la tabla siguiente han sido preparados según la invención.

TABLA I

10



406084

13



Número de código	R ₃	R ₄	R ₃	-N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	Forma	Fórmula bruta
5 71163	H	H	H		base oxalato	C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₅ C ₂₈ H ₃₁ N ₂ O ₉
71162	2-OCH ₃	H	H	-N(CH ₃) ₂	base maleato	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₆ C ₂₈ H ₃₁ N ₂ O ₁₀
10 71125	3-OCH ₃	H	H	-N(CH ₃) ₂	base oxalato	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₆ C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₁₀
15 70215	3-Cl	4-Cl	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	base maleato	C ₂₅ H ₂₇ Cl ₂ N ₂ O ₅ C ₂₉ H ₃₁ Cl ₂ N ₂ O ₉
70188	3-Cl	4-Cl	H	-N(C ₃ H ₇ iso) ₂	base	C ₂₇ H ₃₁ Cl ₂ N ₂ O ₅
20 70167	3-Cl	4-Cl	H		base	C ₂₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₂ O ₆
71100	2-OH	3-OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	base oxalato	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₇ C ₂₆ H ₂₉ N ₂ O ₁₁
25 71174	3-OH	4-OCH ₃	H	-N(CH ₃) ₂	base maleato	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₇ C ₂₈ H ₃₁ N ₂ O ₁₁

406084



Masa molar	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			C	H	N	C	H	N
435,5	75°C	75%	71,70	6,71	3,22	71,71	6,69	3,28
525,54	125°C	91%	63,99	5,95	2,67	63,85	5,88	2,78
425,46	250°C	68%	67,75	6,40		68,12	6,33	
541,54	109°C	91%	62,10	5,77	2,59	62,13	5,70	2,64
425,46								
515,50	140°C	70%	60,57	5,67	2,72	60,66	5,56	2,69
492,39		61%						
608,46	110°C	99%	57,24	5,14	2,30	57,05	5,09	2,50
520,44	116°C	71%	62,31	6,01	2,69	62,52	5,99	2,85
506,37	95°C	70%	59,29	4,98	2,77	59,30	4,81	2,87
441,46	124°C	77%	65,29	6,16	3,17	65,49	6,24	3,19
531,50	169°C	67%	58,75	5,50	2,64	58,76	5,44	2,79
441,46	162°C	51%	65,29	6,16	3,17	65,31	6,05	3,27
557,54	128°C	72%	60,32	5,60	2,51	60,21	5,44	2,71

406084

13



Número de código	R ₃	R ₄	R ₅	-N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	Forma	Fórmula bruta
5 71130	3,4-O-CH ₂ -O-		H	-N(CH ₃) ₂	base maleato	C ₂₄ H ₂₅ N ₀ O ₇ C ₂₈ H ₂₉ N ₀ O ₁₁
69178	3-OCH ₃	4-OCH ₃	5-OCH ₃	-N(CH ₃) ₂	base maleato	C ₂₆ H ₃₁ N ₀ O ₈ C ₂₈ H ₃₃ N ₀ O ₁₂
10 70313		4-OH	2	-N(CH ₃) ₂	base maleato	C ₂₃ H ₂₅ N ₀ O ₆ C ₂₇ H ₂₉ N ₀ O ₁₀
15 70314		4-OH	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	base clorhi- drato	C ₂₅ H ₂₉ N ₀ O ₆ C ₂₅ H ₃₀ ClNO ₆
70319		4-OH	2	-N $\begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \end{matrix}$	base clorhi- drato	C ₂₆ H ₂₉ N ₀ O ₆ C ₂₆ H ₃₀ ClNO ₆
20 7173		4-OCH ₃	2	-N(C ₂ H ₅) ₂	base oxalato	C ₂₆ H ₃₁ N ₀ O ₆ C ₂₈ H ₃₃ N ₀ O ₁₀
70425		4-OCH ₃	2	-N(C ₂ H ₇ iso) ₂	base oxalato	C ₂₈ H ₃₅ N ₀ O ₆ C ₃₀ H ₃₇ N ₀ O ₁₀
25 70416		4-OCH ₃	2	-N $\begin{matrix} \text{Cyclopentyl} \end{matrix}$	base	C ₂₆ H ₂₉ N ₀ O ₆

406084



	Masa molar	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
5	439,45	60°C	62%	65,53	5,73	3,19	65,69	5,79	3,19
	555,52	122°C	91%	60,53	5,26	2,52	60,56	5,07	2,70
	485,51	103°C	78%	64,32	6,44	2,89	64,53	6,54	2,79
	575,55	125°C	83%	58,43	5,78	2,43	58,43	5,86	2,54
10	411,44	172°C	70,5%	67,14	6,12	3,40	67,26	5,90	3,41
	527,51	159°C	85%	61,47	5,54	2,66	61,59	5,67	2,80
15	439,49	121°C	54%	68,32	6,65	3,19	68,52	6,49	3,23
	475,95	181°C	88,5%	63,08	6,35	2,94	62,88	6,34	3,05
	451,50	152°C	71%	69,16	6,47	3,10	69,27	6,72	3,23
	487,96	195°C	83%	63,99	6,20	2,87	64,00	6,21	2,95
20	453,52	71°C	83%	68,85	6,89	3,09	69,04	7,03	3,20
	543,55	110°C	96%	61,87	6,12	2,58	62,05	6,32	2,71
	481,57	79°C	72,5%	69,83	7,33	2,91	69,84	7,29	3,07
	571,60	110°C	70%	63,03	6,52	2,52	63,21	6,48	2,45
25	451,50	80°C	82%	69,16	6,47	3,10	69,06	6,43	3,24

406084

13



Número de código	R ₄	n	-N $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	Forma	Fórmula bruta
5 70426	4-OCH ₃	2		base	C ₂₇ H ₃₁ N O ₆
7137	4-OCH ₃	2		base oxalato	C ₂₆ H ₂₉ N O ₇ C ₂₈ H ₃₁ N O ₁₁
10 7195	4-OCH ₃	3	-N(CH ₃) ₂	base oxalato	C ₂₅ H ₂₉ N O ₆ C ₂₇ H ₃₁ N O ₁₀
15 71280	4-OC ₂ H ₅	2	-N(CH ₃) ₂	base oxalato	C ₂₅ H ₂₉ N O ₆ C ₂₇ H ₃₁ N O ₁₀
71240	4-OC ₃ H ₇	2	-N(CH ₃) ₂	base oxalato	C ₂₆ H ₃₁ N O ₆ C ₂₈ H ₃₃ N O ₁₀
20 71103	4-OC ₃ H ₇ iso	2	-N(CH ₃) ₂	base	C ₂₆ H ₃₁ N O ₆
25 71250	4-OC ₄ H ₉	2	-N(CH ₃) ₂	base oxalato	C ₂₇ H ₃₃ N O ₆ C ₂₉ H ₃₅ N O ₁₀

406084



	Masa molar	Punto de fusión	Rendimiento	Análisis elemental					
				Calculado			Encontrado		
				C	H	N	C	H	N
5	465,52	65°C	76,5%	69,66	6,71	3,01	69,44	6,58	3,19
	467,5	96°C	84,5%	66,79	6,25	3,00	67,01	6,27	3,03
	557,53	130°C	77 %	60,32	5,60	2,51	60,33	5,50	2,62
10	439,49	x	53 %	68,32	6,65	3,19	68,12	6,84	3,25
	529,53	127°C	91 %	61,24	5,90	2,65	61,22	5,83	2,71
	439,49	80°C	81 %	68,32	6,65	3,19	68,51	6,57	3,16
	529,57	155°C	98 %	61,24	5,90	2,64	61,33	5,84	2,66
15	453,52	63°C	75 %	68,85	6,89	3,09	68,97	7,01	3,15
	543,55	128°C	89 %	61,87	6,12	2,58	61,67	6,03	2,50
	453,51	75°C	42 %	68,85	6,89	3,09	68,87	6,85	3,09
20	467,54	50°C	99 %	69,36	7,11	3,00	69,46	6,98	3,13
	557,58	97°C	91 %	62,46	6,33	2,51	62,49	6,53	2,70

25 * producto líquido

6.9.72

406084

13



Número de código de compuesto	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Posición del grupo -OH	Forma	Rendimiento %
5 72202	$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	orto	base clorhidrato	50 64
72136		meta	base clorhidrato	60 77
10 72177		orto	base oxalato	70 50
72181		meta	base	69
15 72227		para	base	27
72233		orto	base	72
72192		meta	base	40
20 71498		para	base	50,5

406084



Punto de fusión °C	Fórmula bruta	Peso molecular	Análisis elemental						
			Calculado			Encontrado			
			C	H	N	C	H	N	
5	126	$C_{23}H_{25}NO_6$	411,44	67,14	6,12	3,40	67,27	6,21	3,36
	167	$C_{23}H_{26}ClNO_6$	447,90	61,67	5,85	3,13	61,51	5,89	2,99
	132	$C_{23}H_{25}NO_6$	411,44	67,14	6,12	3,40	67,30	6,20	3,60
	152	$C_{23}H_{26}ClNO_6$	447,30	61,67	5,85	3,13	61,48	5,99	3,01
10	171	$C_{25}H_{27}NO_6$	437,47	68,63	6,22	3,20	68,75	6,42	3,24
	154	$C_{27}H_{29}NO_{10}$	527,51	61,47	5,54	2,66	61,46	5,65	2,75
	140	$C_{25}H_{27}NO_6$	437,47	68,63	6,22	3,20	68,73	6,32	3,16
15	172	$C_{25}H_{27}NO_6$	437,47	68,63	6,22	3,20	68,54	6,27	3,19
	119	$C_{25}H_{27}NO_7$	453,47	66,21	6,00	3,09	66,17	6,11	3,18
20	132	$C_{25}H_{27}NO_7$	453,47	66,21	6,00	3,09	66,15	6,00	3,09
	98	$C_{25}H_{29}NO_8$	471,49	63,68	6,20	2,97	63,82	6,23	3,13

6.9.72

406084

13



Número de código del compuesto	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Posición del grupo -OH	Forma	Rendimiento %	Punto de fusión °C
5 72144		orto	base clorhidrato	71 84	139 155
72125		meta	base	36	120
10 72211		orto	base clorhidrato	60 69	99 186
72180		meta	base	61	115
15 72224		para	base	41	122

406084



	Fórmula bruta	Peso molecular	Análisis elemental					
			Calculado			Encontrado		
			C	H	N	C	H	N
5	$C_{26}H_{29}NO_6$	451,50	69,16	6,47	3,10	69,22	6,67	3,03
	$C_{26}H_{30}ClNO_6$	487,96	63,99	6,20	2,87	63,94	4,39	2,78
	$C_{26}H_{29}NO_6$	451,50	69,16	6,47	3,10	68,98	6,64	3,20
10	$C_{27}H_{31}NO_6$	465,53	69,66	6,71	3,01	69,48	6,79	3,13
	$C_{27}H_{32}ClNO_6$	501,99	64,60	6,43	2,79	64,61	6,44	2,69
	$C_{27}H_{31}NO_6$	465,52	69,66	6,71	3,01	69,62	6,92	2,83
15	$C_{27}H_{31}NO_6$	465,53	69,66	6,71	3,01	69,46	6,68	3,19

406084



Los compuestos de fórmula (I) han sido estudiados sobre animal de laboratorio y han mostrado propiedades vasodilatadoras, hipotensoras, diuréticas, espasmolíticas, analgésicas, antiinflamatorias, antihistamínicas, antitusivas, broncodilatadoras, analépticas respiratorias y antiulcerosas.

1º) Propiedades vasodilatadoras.—

Estas propiedades se manifiestan de tres maneras.

a) Administrados por vía intraarterial a dosis que no modifican la presión arterial, los compuestos de fórmula (I) provocan un aumento del caudal de la arteria femoral al nivel de la cual es efectuada la inyección sobre el perro anestesiado con anastomosis carótido-femoral, siendo efectuada la medida por medio de un rotámetro colocado al nivel de la derivación.

Así, con la dosis de 25 µg/kg/II, el compuesto nº 70313 aumenta el caudal femoral en 50%.

b) Los compuestos de fórmula (I) son capaces de aumentar el caudal de los vasos coronarios del corazón aislado de cobaya cuando son añadidos al líquido de perfusión de este órgano.

A título de ejemplos, los resultados obtenidos con diferentes componentes de fórmula (I) están relacionados en la tabla II siguiente:

406084



TABLA II

Número de código del compuesto ensayado	Concentración introducida en el líquido de perfusión ($\mu\text{g/ml}$)	Porcentaje de aumento del caudal del corazón aislado de cobaya (%)
72180	0,5	75
72144	0,5	70
72192	0,5	120
72233	1	60
71130	0,5	95
71103	0,5	50

c) Por último, los compuestos de fórmula (I) poseen la propiedad de inhibir la contracción de la arteria aislada despolarizada de conejo.

Esta contracción es rebajada en un 75% para una dosis de 200 μg del compuesto nº 70319.

2º) Propiedades hipotensoras.-

Administrados por vía intravenosa sobre la ratita o el gato anestesiado, los compuestos de fórmula (I) provocan un descenso de la presión arterial.

Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos están expresados en la tabla III siguiente:

406084



TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Animal	Reducción de la presión arterial	
			Intensidad	Duración
7163	2 mg/kg/I.V.	gato	≈ 45 %	> 40 mn
70 426	1 mg/kg/I.V.	gato	≈ 75 %	> 45 mn
71 280	0,5 mg/kg/I.V.	gato	≈ 55 %	> 60 mn
71 250	2 mg/kg/I.V.	gato	≈ 40 %	> 40 mn
70 314	2,5 mg/kg/I.V.	gato	≈ 40 %	10 mn
70 319	2,4 mg/kg/I.V.	gato	≈ 75 %	10 mn
71 100	2 mg/kg/I.V.	rata	≈ 75 %	> 34 mn
72 180	0,5 mg/kg/I.V.	rata	≈ 45 %	30 mn

3ª) Propiedades diuréticas.-

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral al ratón, o a la rata simultáneamente con solución isotónica de cloruro de sodio (1 ml por 25 g de peso corporal en el ratón y 2,5 ml por 100 g de peso corporal en la rata) son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitido con relación a los testigos, siendo medido este volumen durante las 4 horas que siguen a la administración.

406084

13 S



Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos están expuestos en la tabla IV siguiente:

TABLA IV

5	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Animal	Aumento de la diuresis
10	7163	20 mg/kg/PO	ratón	45 %
	7173	50 mg/kg/PO	rata	130 %
	70425	50 mg/kg/PO	rata	190 %
	71250	20 mg/kg/PO	ratón	50 %
15	70313	50 mg/kg/PO	rata	120 %
	70314	50 mg/kg/PO	ratón	65 %
	70319	50 mg/kg/PO	rata	80 %
	71240	20 mg/kg/PO	ratón	40 %
20	72227	25 mg/kg/PO	rata	70 %
	72177	25 mg/kg/PO	rata	60 %

42) Propiedades espasmolíticas.-

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la

406084

13



acción contractora del cloruro de bario sobre el duodeno aislado de rata. Esta actividad es apreciada tomando la papaverina como patrón.

5 Los resultados obtenidos con varios de estos compuestos están relacionados en la tabla V siguiente:

TABLA V

10	Número de código del compuesto ensayado	Actividad espasmolítica
	7163	10 x papaverina
	70426	2 x "
	71162	1 x "
	69178	0,5 x "
15	71130	3 x "
	71280	2,5 x "
	71240	3 x "
	71103	3 x "
	71250	1 x "
20	71100	1 x "
	72136	4 x "
	72181	4 x "
	72180	2 x "
	72144	3 x "
25	72202	2,5 x "
	72177	1 x "
	72211	1 x "

406084



5^o) Propiedades analgésicas.-

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral al ratón son capaces de reducir el número de estiramientos dolorosos consecutivos a la inyección intraperitoneal de ácido acético.

Los resultados obtenidos con diferentes compuestos de fórmula (I) están consignados en la tabla VI siguiente:

10

TABLA VI

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje de reducción del número de estiramientos dolorosos (%)
72136	100	45
72181	100	40
72180	200	55
72177	100	65
72211	100	50
72233	100	45
7163	50 mg/kg/PO	65 %

25

6.9.72

406084

13

TABLA VI

5	Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/PO)	Porcentaje de reducción del número de estiramientos dolorosos (%)
	70426	25 mg/kg/PO	65 %
	71162	50 mg/kg/PO	75 %
	69178	100 mg/kg/PO	35 %
10	71250	50 mg/kg/PO	70 %
	71100	100 mg/kg/PO	55 %

6^a) Propiedades antiinflamatorias.-

15

Estas propiedades se traducen por una disminución del edema local provocado por la inyección sub-plantar de un agente flogógeno tal como la carragenina en la rata a continuación de la administración oral de los compuestos de fórmula (I).

20

Los resultados obtenidos con dos de estos compuestos están expresados en la tabla VII siguiente:

406084



TABLA VII

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Reducción del edema
5 69178	100 mg/kg/PO	40 %
71250	50 mg/kg/PO	45 %
72227	200 mg/kg/PO	45 %
10 72233	200 mg/kg/PO	50 %

7^o) Propiedades antihistamínicas.-

15 Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción contractora de la histamina sobre el ileon aislado de cobaya. Esta actividad es apreciada tomando la prometacina como patrón.

20 A título de ejemplo, la actividad del compuesto nº 71240 es equivalente al tercio de la de la prometacina.

8^o) Propiedades antitusivas.-

25 Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intravenosa, reducen la tos provocada por estimulación del nervio laríngeo superior en el gato anestesiado.

406084



Así, a la dosis de 1 mg/kg/IV, el compuesto nº 71130 reduce la tos provocada en un 80% durante un periodo de 15 mn.

9ª) Propiedades broncodilatadoras.-

5 Inyectados por vía intravenosa, los compuestos de fórmula (I) son capaces de oponerse a la broncoconstricción provocada en el cobaya por la inyección intravenosa de acetilcolina y valorada según el método de Konzett.

 A título de ejemplo, una inhibición de 100% es provocada por la administración de 4 mg/kg/IV del compuesto nº 71162 ó por la de 2 mg/kg/IV del compuesto nº 71103.

10ª) Propiedades analépticas respiratorias.-

 Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intravenosa al cobaya anestesiado, son capaces de oponerse a la depresión respiratoria provocada por la morfina.

 Los resultados obtenidos con algunos de estos compuestos están expresados en la tabla VIII siguiente:

TABLA VIII

20

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada	Aumento de la frecuencia respiratoria
71162	0,5 mg/kg/I.V.	80 %
69178	5 mg/kg/I.V.	40 %
71103	2 mg/kg/I.V.	45 %

25

406084

13



119) Propiedades antiulcerosas.-

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intraduodenal, reducen la importancia de las úlceras gástricas provocadas en la rata por ligadura del píloro (úlceras de Shay).

A título de ejemplos, se obtienen por administración intraduodenal de 50 mg/kg de diferentes compuestos de fórmula (I), los resultados relacionados en la tabla IX siguiente:

TABLA IX

Número de código del compuesto ensayado	72136	72144	72202
Porcentaje de reducción de la úlcera de Shay (%)	40	40	50

Como resalta de la comparación entre los valores mencionados anteriormente y los resultados relacionados en la tabla X siguiente, la diferencia entre las dosis letales y las dosis farmacológicamente activas es suficiente para permitir la utilización en terapéutica de los compuestos de fórmula (I)

406084

13 S



TABLA X

	Número de código del compuesto en sayado	Dosis administrada	Porcentaje de mortalidad
5	72136	1550	≈ 50
	72181	2000	0
	72180	2000	0
	72144	2000	0
	72227	1700	≈ 50
10	72192	2000	0
	72202	550	≈ 50
	72177	2400	≈ 50
	72211	2700	≈ 50
	72233	2000	0
15	7163	500	≈ 50
	7173	15	"
	70426	340	"
	71162	400	"
	69178	2400	"
20	71130	450	"
	71280	350	"
	71240	500	"
	71103	300	"
	71250	750	"
25	70313	35	"

406084

13



Número de código del compuesto en sayado	Dosis administrada	Porcentaje de mortalidad
70314	28	≈50
70319	24	"
71100	1050	"

5

Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de insuficiencias circulatorias, hipertensiones, edemas espasmos diversos, dolores inflamatorios y otros, alergias, tos, asma y depresiones respiratorias.

Serán administradas por vía oral bajo forma de comprimidos, grajeas o capsulas gelatinosas que contienen de 20 a 250 mg de principio activo (1 a 5 por día) y en forma de gotas dosificadas de 0,1 a 2% (20 gotas 3 veces por día), por vía rectal en forma de supositorios que contienen de 20 a 150 mg de principio activo (1 a 2 por día) y por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen de 10 a 150 mg de principio activo (1 a 2 por día).

20

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 25 de Agosto de 1971, bajo el Nº 71 30 853 y el 18 de Julio de 1972, bajo el Nº 72 25 879, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

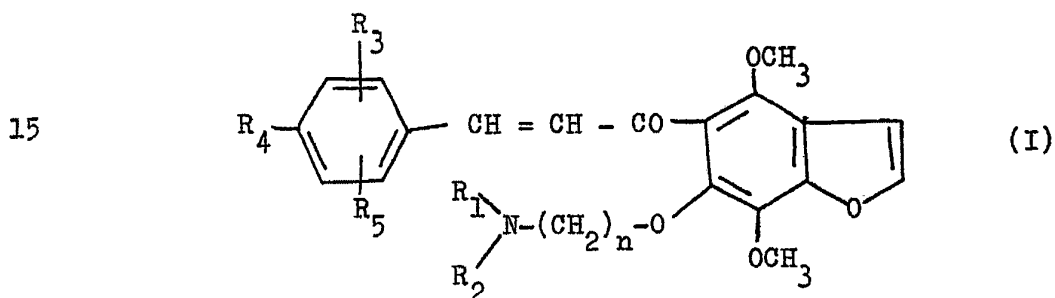
406084



REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Certificado de Adición en España, son los siguientes:

10 1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 368.973, concedida el 20 de Julio de 1970 por "procedimiento de preparación de derivados del cinnamoyl-5 benzofurano" de fórmula:



20 en la cual: - el grupo $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ -N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ representa un grupo dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, o incluso un núcleo pirrolidino, piperidino, morfolino o perhidroacépinio;

25 - el índice \underline{n} es igual a 2 ó a 3; - los radicales R_3, R_4

6.9.72

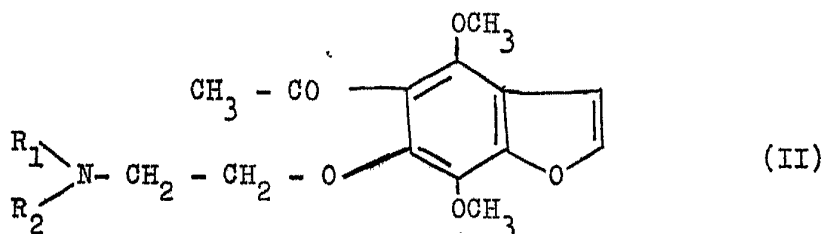


406084



y R_5 , idénticos o diferentes unos de otros, representan
 un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi que comprende de
 1 a 4 átomos de carbono, un halógeno, un grupo hidroxilo,
 pudiendo dos de los radicales R_3 , R_4 y R_5 todavía formar
 5 en conjunto un puente metileno-dioxi, siendo el radical
 restante entonces un átomo de hidrógeno, caracterizadas
 porque consisten en hacer reaccionar en medio alcalino un
 éter aminado conveniente de la quelinona de fórmula:

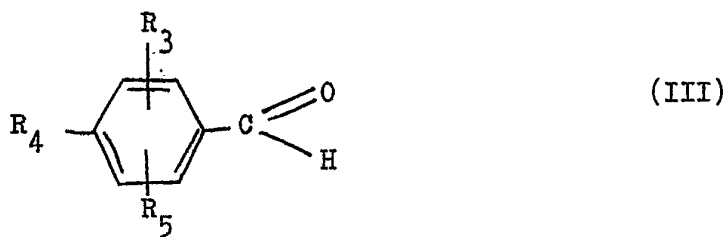
10



15

con un aldehído aromático conveniente de fórmula:

20



25

6.9.72



406084

13



fórmulas en las cuales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen la misma significación que en la fórmula (I).

5 2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 368.973, concedida el 20 de Julio de 1970, por: "Procedimiento de preparación de nuevos derivados del cinamoil-5 benzofurano".

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

10 Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

13 SET. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

