

42310

18



P. 56,564

394-MS/JPK/JR

ANULADO
PROMUEVE LA CONCORDIA
Y LA ENTENDIMIENTO
Y LA CERTIFICACION

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar 1er. Certificado de Adición

a nombre de DELALANDE S.A.

entidad francesa

establecida en 32, rue Henri Regnault, 92402 Courbevoie,
Francia

por: "Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 405.117, solicitada el 24 de Julio de 1972 por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE GAMMA-DIALCOHILAMINOCALCOXI-6-DIETOXI-4,7-BENZOPURANOS"

(Clase Internacional C07d)

POOR
QUALITY

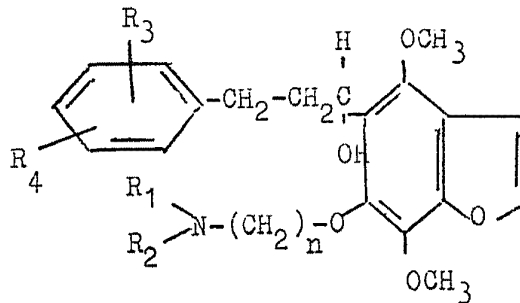
18 MAR.



La solicitud de patente principal tiene por objeto un procedimiento para preparar nuevos derivados de β -dialcoholaminoalcoxi-6-dimetoxi-4,7-benzofuranos, refiriéndose más exactamente a los compuestos de fórmula general

5

10

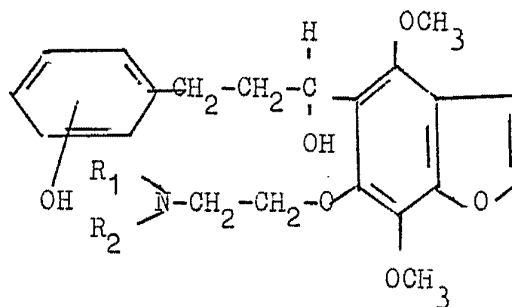


(Io)

15

y a los compuestos de fórmula I'o:

20



(I'o)

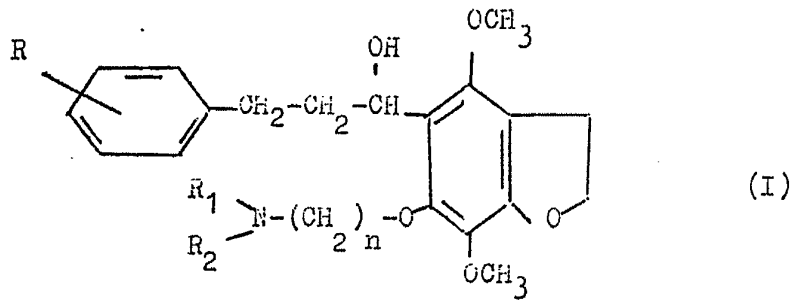
25

12.3.74



Se han preparado ahora compuestos del mismo tipo que responden a la fórmula general I:

5



10
n

en la cual:

15

- el grupo $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$ representa un grupo dialcoholamino

en el que los radicales alcohilo tienen como máximo tres átomos de carbono, o bien un grupo heterocíclico elegido de entre los siguientes: pirrolidino, piperidino, morfolino y hexametilenimino;

20

- el radical R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un radical alcoxi que comprende como máximo tres átomos de carbono;

- siendo n igual a 2 o 3.

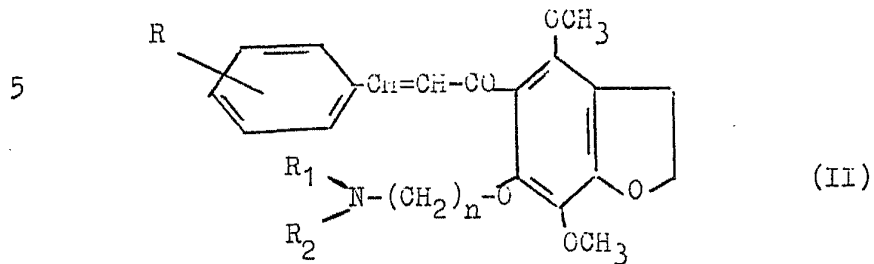
25

El procedimiento según la invención consis-

13 MAR



te en reducir un compuesto de fórmula



10 con borohidruro sódico, en presencia de piridina y
en medio alcohólico, teniendo R, N(R₁, R₂) y n en la
fórmula (II) el mismo significado que en la fórmula
(I).

15 El compuesto de fórmula (II) es un compues-
to nuevo que puede ser obtenido por condensación de
un aldehído aromático de fórmula



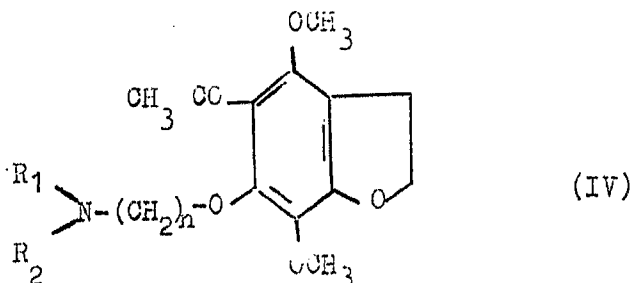
25

12.3.74

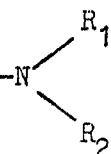


con un dihidro-2,3-benzofurano de fórmula:

5



10

teniendo R,  y n, en las fórmulas (III) y (IV),

el mismo significado que en la fórmula (I).

15

Es de observar que la condensación del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV), para llegar al compuesto de fórmula (II), se hace en presencia de sosa acuosa al 50% cuando el radical R representa un grupo hidroxilo, y en presencia de metanolato sódico cuando el radical R representa uno cualquiera de los otros valores indicados para la fórmula (I).

20

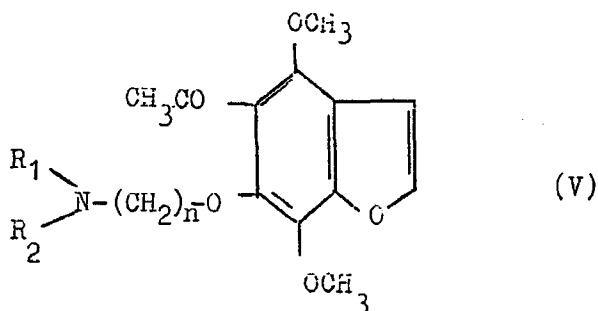
También los compuestos de fórmula (IV) son nuevos, y pueden ser obtenidos por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbono al 5%, en solución alcohólica, de un dialcoholaminoalcoxi-6-acetil-5-di-

25



metoxi-4,7-benzofurano de fórmula:

5



10

Las preparaciones siguientes se presentan a título de ejemplos para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

15

Piperidinoetoxi-6-(p-metoxifenil-3'-hidroxi-1'-propil)-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano

Número de código: 72448

Etapas I: piperidinoetoxi-6-acetil-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano.

20

Una solución de 100 g de piperidinoetoxi-6-acetil-5-dimetoxi-4,7-benzofurano en 600 ml de alcohol de 96° es hidrogenada en presencia de 11 g de paladio sobre carbono al 5%, bajo una presión de 5 kg y a una temperatura comprendida entre 65 y 70°C. Cuando se ha terminado la absorción se filtra el catalizador, se evapora el alcohol y se disuelve en

25



acetato de etilo el aceite obtenido. Se lava entonces con una solución de sosa 2N, y luego con agua. Se seca sobre sulfato sódico, y se evapora a sequedad. El aceite obtenido, con un rendimiento del 79%, se emplea en bruto para seguir la síntesis. (La estructura del producto se confirma por su estudio por R.M.N. e I.R.).

Etapa II: piperidinoetoxi-6-p-metoxicinamoíl-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano
 Número de código: 72382

A una solución de metanolato sódico (2,3 g de sodio en 30 ml de metanol) se añaden de una vez 31,5 g de aldehído anísico en 30 ml de metanol, y luego 79 g de piperidinoetoxi-6-acetil-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano (obtenido en la etapa precedente) en 30 ml de metanol. Se agita dos horas a temperatura ambiente, y luego se deja reposar 15 horas. Se diluye en 750 ml de agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, y se evapora a sequedad. El aceite obtenido se cristaliza en acetato de etilo.

- . Rendimiento : 88%
- . Punto de fusión : 107°C
- . Fórmula empírica : C₂₇H₃₃NO₆
- . Peso molecular : 467,54



. Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	69,36	7,11	3,00
Hallado (%)	69,16	7,00	3,01

Etapa III: piperidinoetoxi-6-(p-metoxifenil-3'-hidroxi-1'-propil)-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano.

10

15

20

A una solución, en 500 ml de alcohol de 96º, de 77 g de piperidinoetoxi-6-p-metoxicinamoíl-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano, obtenido en la etapa precedente, se añaden 65,2 g de piridina, 2 ml de sosa concentrada, y luego 31,3 g de borohidruro sódico en polvo, en el espacio de 10 a 15 minutos. Se lleva la mezcla durante 7 horas a reflujo, se expulsan los disolventes, se disuelve el residuo en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El producto bruto obtenido se recristaliza en alcohol de 96º.

25

- . Punto de fusión : 130°C
- . Rendimiento : 75%
- . Peso molecular : 471,57
- . Fórmula empírica : $C_{27}H_{37}NO_7$

18 MAR.



. Análisis elemental:

5

	C	H	N
Calculado (%)	66,76	7,91	2,97
Hallado (%)	66,95	7,96	2,90

Ejemplo 2

10

Piperidinoetoxi-6-(p-hidroxifenil-3'-hidroxi-1'-propil)-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano

Número de código: 72345

Etapa I: Piperidinoetoxi-6-acetil-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano

15

Este compuesto se prepara como en la etapa I del ejemplo 1.

Etapa II: Piperidinoetoxi-6-p-hidroxicinamoil-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano

20

A una solución de 100 g de piperidinoetoxi-6-acetil-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano, obtenido en la etapa precedente, en 800 ml de alcohol de 96%, se añaden 33,1 g de p-hidroxibenzaldehido, y luego una solución de sosa acuosa al 50% (136 g de sosa en 136 ml de agua) en una hora. Terminada la adición, se deja bajo agitación 4 horas, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se evapora a sequedad. El aceite obteni-

25

12.3.74



18 MAR 1974

do se cristaliza en éter. El producto bruto así obtenido con un rendimiento de 41% se emplea tal cual para seguir la síntesis.

Etapa III: Piperidinoetoxi-6-(p-hidroxifenil-3'-hidroxi-1'-propil)-5-dimetoxi-4,7-dihidro-2,3-benzofurano

5

Número de código: 72345

A una solución de 35,3 g de calcona, obtenida en la etapa precedente, en 400 ml de alcohol de 96%, se añaden 15 ml de sosa concentrada, 30 g de piridina, y luego 14,5 g de borohidruro sódico en polvo, en el espacio de 10 a 15 minutos. Se lleva la mezcla 7 horas a reflujo, y se expulsan los disolventes bajo vacío. Se recoge el residuo en agua, se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado, se extrae con cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se evapora a sequedad y el aceite obtenido se recristaliza en éter.

10

15

- . Punto de fusión : 131°C
- . Rendimiento : 69%
- . Peso molecular : 457,55
- . Fórmula empírica : $C_{26}H_{35}NO_6$
- . Análisis elemental :

20

25



	C	H	N
Calculado (%)	68,25	7,71	3,06
Hallado (%)	68,04	7,79	3,03

5 Los compuestos relacionados en las siguientes tablas I y II han sido preparados según el modo de operación del ejemplo I, y según el procedimiento de la etapa II del ejemplo I, respectivamente.

10

15

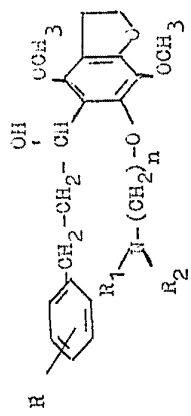
20

25

12.3.74

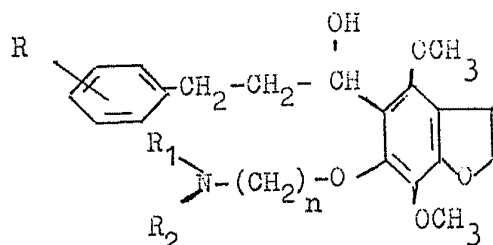


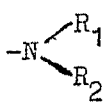




TABLE I



Número de código	-N- R ₁ R ₂	n	-R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
										C	H	N
71459	-N(CH ₃) ₂	2	4.-CH ₃ O	base	C ₂₄ H ₃₃ NO ₆	431,51	80	25	Calculado (%) Hallado (%)	66,80 66,90	7,71 7,61	3,25 3,33
730099	-N(CH ₃) ₂	2	4.-OH	base	C ₂₃ H ₃₁ NO ₆	417,48	110	33	Calculado (%) Hallado (%)	66,17 66,36	7,48 7,37	3,36 3,45
730103	-(CH ₃) ₂	3	4.-OH	oxalato	C ₂₆ H ₃₅ NO ₁₀	521,55	90	38	Calculado (%) Hallado (%)	59,87 60,06	6,76 6,84	2,69 2,84
730059	-N(C ₂ H ₅) ₂	2	4.-OH	base	C ₂₅ H ₃₅ NO ₆	445,54	123	20	Calculado (%) Hallado (%)	67,39 67,28	7,92 7,72	3,14 3,33
72406		2	4.-CH ₃ O-	base	C ₂₆ H ₃₅ NO ₆	457,55	92	54	Calculado (%) Hallado	68,25 68,20	7,71 7,70	3,06 3,13
730077		2	4.-OH	base	C ₂₅ H ₃₃ NO ₆	443,52	149	31	Calculado (%) Hallado	67,70 67,51	7,50 7,30	3,16 3,21
71471		2	H	base	C ₂₆ H ₃₅ NO ₅	441,55	94	66	Calculado (%) Hallado	70,72 70,80	7,99 7,92	3,17 3,30
730082		2	4.-OH	base	C ₂₅ H ₃₃ NO ₇	459,52	143	59	Calculado (%) Hallado	65,34 65,25	7,24 7,21	3,05 3,14

TABLA I



Número de código		n	-R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Purificación
71459	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	4.-CH ₃ O	base	$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_6$	431,51	1.
730099	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	2	4.-OH	base	$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_6$	417,48	1.
730103	$-(\text{CH}_3)_2$	3	4.-OH	oxalato	$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_{10}$	521,55	1.
730059	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	2	4.-OH	base	$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6$	445,54	1.
72406		2	4.CH ₃ O-	base	$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_6$	457,55	1.
730077		2	4.-OH	base	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6$	443,52	1.
71471		2	H	base	$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$	441,55	1.
730082		2	4.-OH	base	$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_7$	459,52	1.

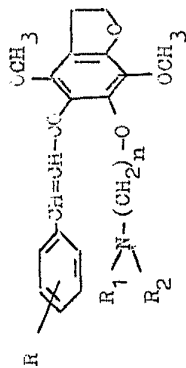


Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
431,51	80	25	Calculado (%)	66,00	7,71	3,25
			Hallado (%)	66,90	7,61	3,33
417,48	110	33	Calculado (%)	66,17	7,48	3,36
			Hallado (%)	66,36	7,37	3,45
521,55	90	38	Calculado (%)	59,87	6,76	2,69
			Hallado (%)	60,06	6,84	2,82
445,54	123	20	Calculado (%)	67,39	7,92	3,14
			Hallado (%)	67,28	7,72	3,33
457,55	92	54	Calculado (%)	68,25	7,71	3,06
			Hallado	68,20	7,70	3,13
443,52	149	31	Calculado (%)	67,70	7,50	3,16
			Hallado	67,51	7,30	3,21
441,55	94	66	Calculado (%)	70,72	7,99	3,17
			Hallado	70,80	7,92	3,30
459,52	143	59	Calculado	65,34	7,24	3,05
			Hallado	65,25	7,21	3,14



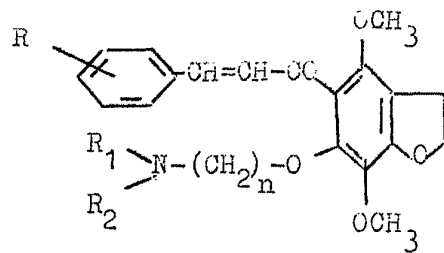
18

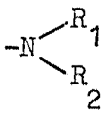

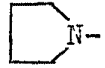
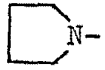

TABLA II



Número de código	-N- R ₁ R ₂	n	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
									C	H	N	
71470		2	H	base	C ₂₆ H ₃₁ N ₅	437,52	102	90	Calculado (%) Hallado (%)	71,37 71,35	7,14 7,16	3,20 3,27
72397		2	4.-OH O- 3	oxalato	C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₁₀	543,55	139	46	Calculado (%) Hallado (%)	61,87 62,07	6,12 6,27	2,56 2,69
730032	-N(C ₂ H ₅) ₂	2	4.-OH	clorhidrato	C ₂₅ H ₃₂ ClN ₆	477,97	210	30	Calculado (%) Hallado (%)	62,62 62,87	6,75 6,55	2,93 2,82
730070		2	4.-OH	clorhidrato	C ₂₅ H ₃₀ ClN ₆	475,95	210	37	Calculado (%) Hallado (%)	63,08 63,28	6,35 6,35	2,94 3,12
730053		2	4.-OH	clorhidrato	C ₂₅ H ₃₀ ClN ₇	491,95	210	25	Calculado (%) Hallado (%)	61,03 60,83	6,15 6,06	2,85 3,05

TABLA II



Número de código		n	R	Forma	Fórmula empírica	Peso molecular	I
71470		2	H	base	$C_{26}H_{31}NO_5$	437,52	1
72397		2	4.-CH ₃ O-	oxalato	$C_{28}H_{33}NO_{10}$	543,55	1
730032	-N(C ₂ H ₅) ₂	2	4.-OH	clorhidrato	$C_{25}H_{32}ClNO_6$	477,97	2
730070		2	4.-OH	clorhidrato	$C_{25}H_{30}ClNO_6$	475,95	2
730053		2	4.-OH	clorhidrato	$C_{25}H_{30}ClNO_7$	491,95	2



Peso molecular	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)	Análisis elemental			
				C	H	N
437,52	102	90	Calculado (%)	71,37	7,14	3,20
			Hallado (%)	71,35	7,10	3,27
543,55	139	46	Calculado (%)	61,87	6,12	2,58
			Hallado (%)	62,07	6,27	2,69
477,97	210	30	Calculado (%)	62,82	6,75	2,93
			Hallado (%)	62,87	6,55	2,82
475,95	210	37	Calculado (%)	63,08	6,35	2,94
			Hallado (%)	63,28	6,35	3,12
491,95	210	25	Calculado (%)	61,03	6,15	2,85
			Hallado (%)	60,83	6,06	3,05

18 MAR



Los compuestos de fórmula (I) han sido ensayados en animales de laboratorio, y han mostrado propiedades antihipertensoras, hipotensoras, vasodilatadoras, vasodilatadoras periféricas, espasmolíticas, diuréticas, sedantes, antiarrítmicas y anti-inflamatorias.

1^a) Propiedades antihipertensoras

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratas con hipertensión, son capaces de rebajar la presión arterial sistólica.

A título de ejemplos, se relacionan en la siguiente tabla III los resultados obtenidos por administración de diferentes compuestos de fórmula (I):

TABLA III

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Tanto por ciento del número de ratas con hipertensión cuya presión arterial es devuelta a la normal (%)
71471	50	70
72406	30	65

2^a) Propiedades hipotensoras

Administrados por vía intravenosa en ratas anestesiadas, los compuestos de fórmula (I) provocan una reducción de la presión arterial.



A título de ejemplos, la siguiente tabla IV presenta los resultados observados tras administración de diferentes compuestos de fórmula (I).

TABLA IV

5

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada (mg/kg/i.v.)	Tanto por ciento de reducción de la presión arterial (%)	Duración del efecto (minutos)
71459	2	30	30
71471	2	65	30
72345	1	45	20

10

3º) Propiedades vasodilatadoras

15

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

20

A título de ejemplo, el compuesto de número de código 71459, a concentración de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ en el líquido de perfusión, permite aumentar el riego del corazón aislado de cobaya en un 35%.

4º) Propiedades vasodilatadoras periféricas

25

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía intraarterial a dosis que no modifican la presión arterial, provocan un aumento del riego



de la arteria femoral al nivel a que se efectúa la inyección, en perros anestesiados, con anastomosis carótido-femoral, siendo efectuada la medida mediante un rotámetro puesto al nivel de la derivación.

5 Además, los compuestos de fórmula (I) son capaces de liberar del espasmo de la arteria femoral aislada de conejo, provocado por despolarización por cloruro potásico.

10 A título de ejemplos, se consignan en la siguiente tabla V los tantos por ciento de aumento del riego femoral resultantes de la administración de diferentes compuestos de fórmula (I), y la duración durante la que se ha observado este efecto.

15 La siguiente tabla VI presenta, en cuanto a ella, a título de ejemplos, la acción de diferentes compuestos de fórmula (I) sobre la arteria femoral aislada despolarizada, en conejos.

TABLA V

20

Número de código del compuesto ensayado	Dosis administrada ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{i.a.}$)	Tanto por ciento de aumento del caudal femoral (%)	Duración del efecto (minutos)
71459	50	100	1
71471	50	100	3
72345	10	30	30
25 72448	25	40	< 3
72406	25	100	> 3



TABLA VI

5	Número de código del compuesto en sayado	71459	71471	72345
	Dosis inhibidora al 100%	0,5 $\mu\text{g/ml}$	100 μg	10 μg

5ª) Propiedades espasmolíticas

Los compuestos de fórmula (I), introducidos en el medio de supervivencia, son capaces de oponerse a la acción contracturante del cloruro de bario sobre el duodeno aislado de ratas. Esta actividad se aprecia tomando la papaverina como patrón.

A título de ejemplos, se presenta en la siguiente tabla VII la actividad espasmolítica de diferentes compuestos de fórmula (I).

TABLA VII

20	Número de código del compuesto en sayado	71459	72345	72448	72406
	Actividad espasmolítica (x papaverina)	2,5	8	5	5

Además, los compuestos de fórmula (I) administrados por vía intraduodenal son capaces de oponerse a los espasmos del yeyuno de conejo provocados por estí-



mulo eléctrico.

5 A título de ejemplo, el compuesto de número de código 71471, administrado en dosis de 45 mg/kg/i.d., permite reducir en 20%, y durante 15 minutos, el espasmo provocado por estímulo eléctrico del yeyuno de conejo.

6º) Propiedades diuréticas.

10 Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones o ratas, con un volumen de 1 ml de soluto isotónico de cloruro sódico por 25 g de peso del cuerpo para ratones, o de 2,5 ml de soluto isotónico de cloruro sódico por 100 g de peso del cuerpo para ratas, son capaces de provocar un aumento del volumen de orina emitida en relación a testigos, 15 siendo medido este volumen durante las cuatro horas que siguen a la administración.

20 A título de ejemplos, la siguiente tabla VIII indica los tantos por ciento de aumento de la eliminación de orina observados en ratas o ratones tras administración oral de diferentes compuestos de fórmula (I).

25

12.3.74



TABLA VIII

Número de código del compuesto ensayado	Ensayo con ratas		Ensayo con ratones	
	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Tanto por ciento de aumento de la eliminación de orina (%)	Dosis administrada (mg/kg/p.o.)	Tanto por ciento de aumento de la eliminación de orina (%)
71459	50	360	12,5	100
72345			25	120
72448	50	100	25	100

7º) Propiedades sedantes

Los compuestos de fórmula (I), administrados por vía oral a ratones, reducen el número de exploraciones en el recinto de evasión.

15

A título de ejemplo, por administración de 50 mg/kg/p.o. del compuesto de número de código 71471, se observa un tanto por ciento de reducción del número de exploraciones en el recinto de evasiones, igual a 30%.

20

8º) Propiedades antiarrítmicas

Administrados por vía intraperitoneal, los compuestos de fórmula (I) son capaces de proteger al ratón contra las fibrilaciones ventriculares provocadas por inhalación de cloroformo.

25

La siguiente tabla IX da a título de ejem-

12.3.74



plios los DE 50 de diferentes compuestos de fórmula (I).

TABLA IX

5	Número de código del compuesto ensayado	72345	72448	72406
	DE 50 (mg/kg/i.p.)	62	30	25

9^a) Propiedades antiinflamatorias

10 Estas propiedades se traducen en una disminución del edema local provocado por inyección subplantar de un agente flogógeno, tal como la carragenina, en ratas, tras administración oral de los compuestos de fórmula (I).

15 A título de ejemplo, la administración de 100 mg/kg/p.o. del compuesto de número de código 72345 permite reducir en 55% el edema subplantar.

20 Como resulta de la comparación entre las dosis farmacológicamente activas antes indicadas, y las dosis letales registradas en la siguiente tabla X, la separación entre dichas dosis es suficiente para permitir la utilización en terapéutica de los compuestos de fórmula (I).

25

12.3.74



TABLA X

Número de código del compuesto en sayado	DL 50/p.o. (mg/kg)	DL 50/i.v. (mg/kg)
71459	700	43
72471	450	13
72345	2000	-
72448	310	30
72406	295	33

Los compuestos de fórmula (I) están indicados en el tratamiento de las insuficiencias circulatorias, de la hipertensión, de la arritmia cardiaca, de los edemas, de los espasmos viscerales, de la ansiedad, del nerviosismo y de los dolores inflamatorios.

Serán administrados por vía oral en forma de comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina que contienen de 10 a 50 mg de principio activo (2 a 6 al día), en forma de gotas bebibles dosificadas de 0,05 a 2% (10 a 50 gotas - tres veces al día), por vía parenteral en forma de ampollas inyectables que contienen de 0,25 a 10 mg de principio activo (1 a 5 al día), y por vía rectal en forma de supositorios

10 MAR.



que contienen de 10 a 100 mg. de principio activo
(1 a 2 al día).

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en Francia, con fecha 12 de Febrero de
5 1.973, bajo el Número 73 04872, se acoge a los bene-
ficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre
Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

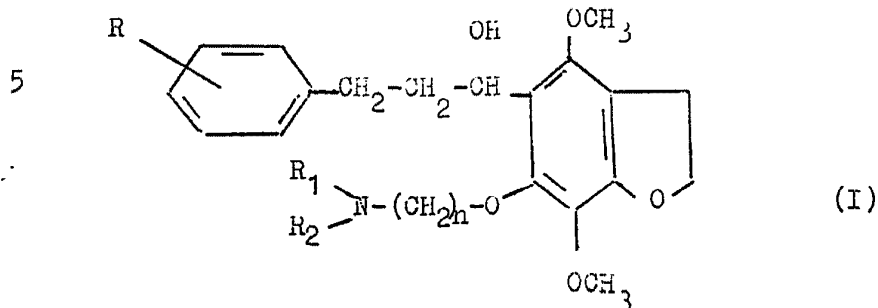
Los puntos de invención, propia y nueva, que
se presentan para que sean objeto de esta solicitud
de 1er. Certificado de Adición en España, son los que
20 se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la
patente principal nº 405.117 solicitada el 24 de Ju-
lio de 1.972 por: "Procedimiento de preparación de
nuevos derivados de gamma-dialcoholaminoalcoxi-6-dime-
25 toxi-4,7-benzofuranos" según las cuales cuando dichos

12.3.74



compuestos son de la fórmula



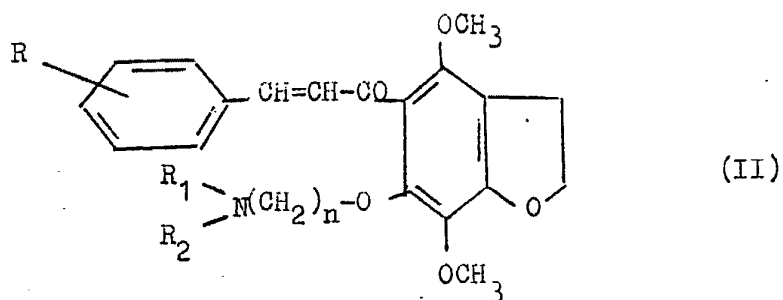
10

en la cual el grupo $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$ representa un grupo dialcohilamino en el que los radicales alcohilo tienen como máximo tres átomos de carbono, o bien un grupo heterocíclico elegido de entre los siguientes: piperolidino, piperidino, morfolino y hexametilénimino; el radical R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno o un radical alcoxi que comprende como máximo tres átomos de carbono, siendo n igual a 2 o 3; dichas mejoras están caracterizadas por reducir un compuesto de fórmula:

15

20

25



12.3.74

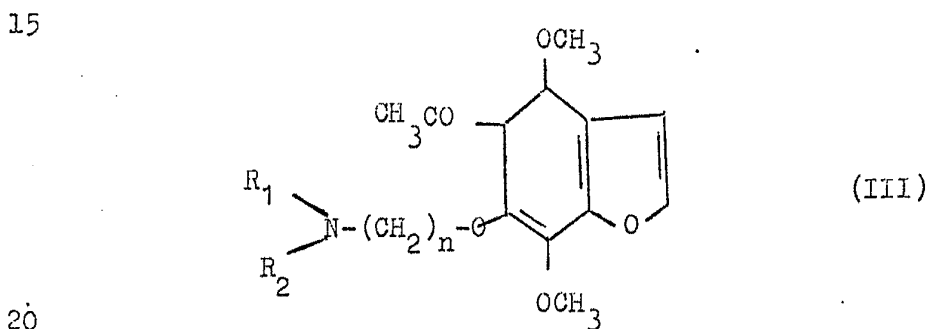


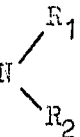
con borohidruro sódico en presencia de piridina y en medio alcoholico, teniendo R, N(R₁,R₂) y n en la fórmula II el mismo significado que en la fórmula I.

2^a.- Mejoras según la reivindicación 1^a, caracterizadas porque los compuestos de fórmula (II) se obtienen condensando un aldehido aromático de fórmula:



con un dihidro-2,3-benzofurano de fórmula:



teniendo R, N  y n en las fórmulas III y IV el

mismo significado que en la fórmula (I).

7.25

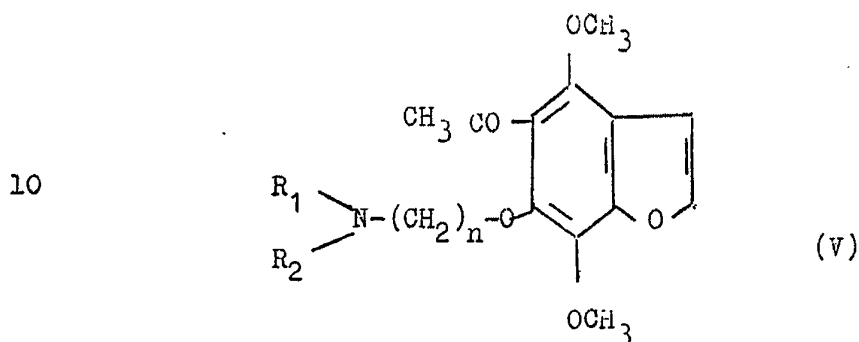
3^a.- Mejoras según la reivindicación 2^a, ca-

12.3.74

POOR
QUALITY



5 racterizadas porque los compuestos de fórmula (III)
se obtienen hidrogenando en presencia de paladio
sobre carbono al 5%, en solución alcohólica, un
dialcoholaminoalcoxi-6-acetil-5-dimetoxi-4,7-benzofu-
rano de fórmula:



15 4ª.- Mejoras según la reivindicación 2ª,
caracterizadas porque el procedimiento se desarrolla
en presencia de sosa acuosa al 50% cuando el radical
R representa un grupo hidroxilo.

20 5ª.- Mejoras según la reivindicación 2ª,
caracterizado porque el procedimiento se desarrolla
en presencia de metanolato sódico cuando el radical
R representa uno cualquiera de los valores indicados
en la reivindicación 1ª, con excepción de hidroxilo.

25 6ª.- Mejoras introducidas en el objeto de
la patente principal nº 405.117, solicitada el 24 de



Julio de 1.972 por: "Procedimiento de preparación de nuevos derivados de gamma-dialcoholaminoalcoxi-6-dimetoxi-4,7-benzofuranos.

5 Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 20 de Julio de 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por conducto
Arta

12.3.74/RTA.-