



Int. C07D

434136

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: LABORATOIRE L. LAFON

RESIDENCIA: 1, rue Georges Médéric, 94700 MAISONS-

ALFORT, Francia.

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 419.814 POR: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZO DIOXANO.

Prioridad: Patente británica n.º 3547 del 25.1.74.

MGS.-



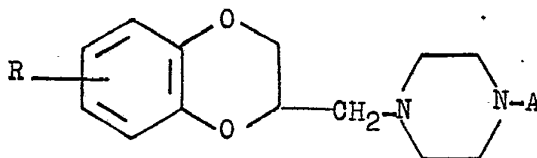
1 Esta invención se refiere a nuevos derivados amínicos del 1,4-benzodioxanilo y a su aplicación en terapéutica.

Se sabe que en el pasado se han sintetizado compuestos pertenecientes a la familia de las N-[2-(1,4-benzodioxanil)me
5 til]piperazinas. Se deduce, principalmente del estudio de los productos descritos por Toldy y colaboradores en Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae (1966), 49, 265, por Swain en la patente estadounidense nº 2.695.295 y por Archer en la patente estadounidense nº 3.362.956, que no hay una propiedad
10 terapéutica común al conjunto de esta familia. La mayor parte de los compuestos son inactivos, demasiado corrosivos por administración oral o desprovistos de efecto bloqueante frente a los receptores adrenérgicos por vía inyectable.

15 En la solicitud de patente principal nº 419.814 se habían preconizado como principios activos que no presentan los defectos de la técnica anterior nuevos derivados amínicos del benzodioxanilo seleccionados entre el grupo formado por:

a) el hemifumarato de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2-hidroxi-
20 etil)piperazina y

b) los compuestos de fórmula general:



(Ia)

25 donde

R representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;

A representa un grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'_1$, $\text{CH}_2\text{CHOR}''_1$, $\text{CH}_2\text{OR}'_1$, CH_2COB o 2-pirimidinilo, donde

30 R'_1 y R''_1 , iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo



1975

1

C_1-C_5 o un grupo acilo C_1-C_5 ;

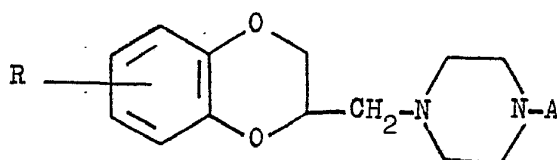
B representa un grupo amino secundario, terciario o N-heterocíclico y

5

R_1 representa un grupo alquilo C_1-C_5 o un grupo acilo C_1-C_5 , pudiendo ser R_1 H cuando R es diferente de H; y sus sales de adición de ácidos.

Según esta invención, se proponen actualmente nuevos compuestos útiles en terapéutica, caracterizados porque responden a la fórmula general:

10



donde

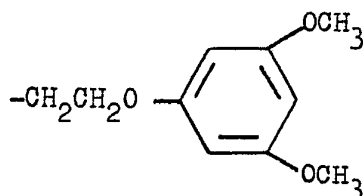
(I)

15

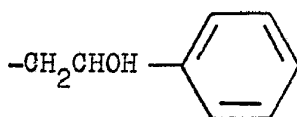
R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y

A es un grupo $-CH(CH_3)COOC_2H_5$

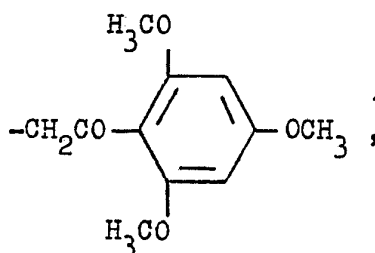
20



25



30

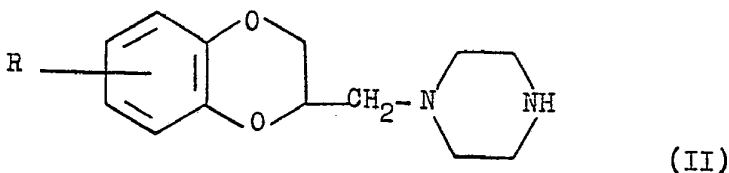




1 y sus sales de adición de ácidos.

Estos productos son útiles en terapéutica, principal-
mente como agentes vasodilatadores y α -bloqueantes en el tra-
tamiento de las enfermedades cardiovasculares.

5 Para preparar los compuestos de fórmula (I), se pue-
den utilizar métodos de síntesis ya conocidos. Se puede apli-
car el método general dado en la solicitud de patente ante-
rior. El procedimiento que se preconiza consiste en hacer
reaccionar una N-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]piperazina de
10 fórmula:



15 con un halogenuro de fórmula:



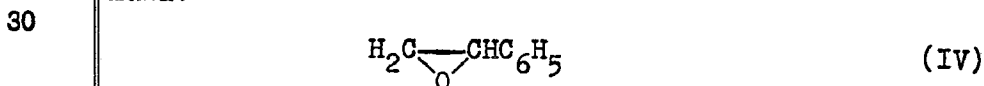
donde

Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bro-
mo y

20 R y A son los definidos anteriormente.

Esta reacción se efectúa en un disolvente inerte, a una
temperatura comprendida entre 15^oC y la temperatura de reflu-
jo del disolvente, haciendo reaccionar un mol de (II) con un
mol por lo menos de (III). En los ejemplos dados a continua-
25 ción, el disolvente utilizado es la dimetilformamida (DMF) y
se emplea un exceso de (III) sobre (II).

En el caso en que A es el resto $-\text{CH}_2\text{CHOHC}_6\text{H}_5$, se puede
condensar igualmente un compuesto (II) con un epóxido de fór-
mula:





1975

1 En otros términos, según esta adición se propone en
método de síntesis que consiste en hacer reaccionar un compues-
to (II) con un compuesto seleccionado entre el grupo formado
por (III) y (IV).

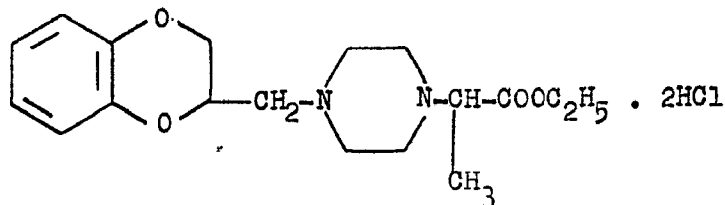
5 Estos productos de fórmula (II) se obtienen por el mé-
todo descrito en la solicitud de patente anterior. A este res-
pecto, se recuerda que puede haber una incertidumbre sobre
la posición del grupo R = alquilo como se indica en la soli-
citud anterior.

10 De acuerdo con esta invención, se preconizan unas com-
posiciones terapéuticas que contienen, en asociación con un
excipiente fisiológicamente aceptable, por lo menos un com-
puesto de fórmula (I) o una de sus sales de adición de ácidos
no tóxicos.

15 Otras ventajas y características de la invención serán
mejor comprendidas mediante la lectura de los ejemplos de
preparación, en modo alguno limitativos, que siguen.

EJEMPLO 1

20 Dihidrocioruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(α -metil-
etoxiacetil)piperazina



25 n° de clave CRL 40.135.

30 Se agita durante 24 horas, a la temperatura ambiente,
(15-25°C), una mezcla constituida por 57,61 g (0,219 moles)
de N-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]piperazina, 47,60 g (0,263
moles) de α -bromopropionato de etilo, 27,90 g (0,263 moles)
de carbonato sódico anhidro y 200 ml de dimetilformamida anhi-



1 dra, secada sobre $MgSO_4$. Se filtra la materia insoluble
($Na_2CO_3 + BrNa$) y se lava ésta con DMF. A continuación se
precipita en DMF el producto deseado (CRL 40.135) por adi-
ción de 120 ml de éter clorhídrico 5N. Se filtra y se lava
5 con éter. El producto crudo así obtenido se disuelve en agua
y se neutraliza la fase acuosa hasta pH 11.

Se extrae la base del producto con cuatro veces 100 ml
de cloroformo. Se seca sobre $MgSO_4$, se filtra el $MgSO_4$ y se
evapora el cloroformo.

10 El residuo se recoge en 800 ml de éter y se precipita
el hidrocioruro con 100 ml de éter clorhídrico 5N. Se filtra
el hidrocioruro, se disuelve en agua y a la solución acuosa
se añaden 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se evapora
el agua a sequedad y el residuo se recristaliza en etanol
15 absoluto. Se obtienen 42,2 g de CRL 40.135.

Rendimiento = 47,3 %

% de Cl medido = 17,09 %

% de Cl teórico = 17,44 %

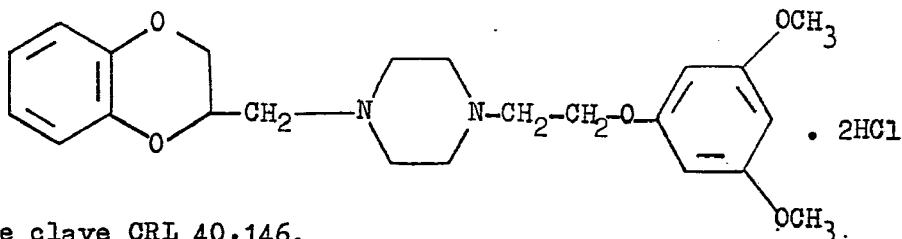
punto de fusión = 154°C

20

EJEMPLO 2

Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-[2-(3,5-
dimetoxifenoxi)etil]piperazina

25



nº de clave CRL 40.146.

30

Se calienta a 100°C, con agitación, durante 3½ horas,
una mezcla constituida por 28,1 g (0,129 moles) de 1-cloro-
2-(3,5-dimetoxifenoxi)etano, 27,14 g (0,116 moles) de N-[2-



ENE. 1975

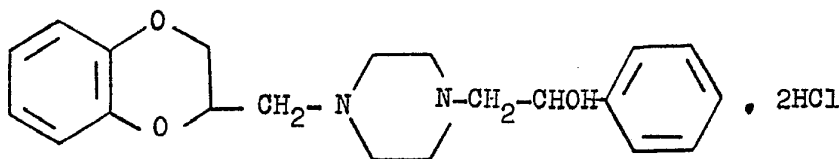
1 (1,4-benzodioxanil)metil]piperazina, 17,8 g (0,129 moles) de
 K₂CO₃ anhidro y 200 ml de DMF previamente secada sobre MgSO₄.
 Se enfría, se filtra la materia insoluble (K₂CO₃ + KCl) y
 se lava con DMF. Se precipita el hidrocioruro en DMF con 60 ml
 5 de éter clorhídrico 5N. El hidrocioruro se lava con éter.

Se recoge el hidrocioruro en una cantidad mínima de
 agua. Se neutraliza la fase acuosa con sosa hasta pH 11. Se
 extrae la base del producto mediante cuatro veces 50 ml de
 cloroformo. Se seca el cloroformo sobre MgSO₄. Se filtra el
 10 MgSO₄. Se evapora el cloroformo, se recoge el residuo en 200
 ml de metanol y se precipita el hidrocioruro con 60 ml de éter
 clorhídrico HCl 5N. Se filtra el producto que se recristaliza
 en metanol. Se obtienen 24,6 g de CRL 40.146.

15 Rendimiento = 43 %
 % de Cl medido = 14,52 %
 % de Cl teórico = 14,59 %
 punto de fusión = 170°C

EJEMPLO 3

20 Dihidrocioruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-[(2-hidro-
xi-2-fenil)etil]piperazina



25 nº de clave CRL 40.150.

Se disuelven en agua destilada 30,7 g (0,10 moles) de
 dihidrocioruro de N-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]piperazina.
 La fase acuosa se neutraliza con sosa hasta pH 11. Se extrae
 la base con tres veces 100 ml de cloroformo. Se seca el clo-
 30 roformo sobre MgSO₄, se filtra el MgSO₄, se evapora el cloro-



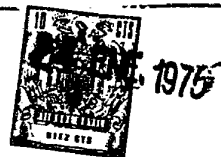
1 formo, se recoge el residuo en 215 ml de una mezcla 95:5 de metanol y agua y se añaden 13,20 g (0,11 moles) de óxido de feniletileno. A continuación se calienta a reflujo durante 3 horas.

5 La cromatografía en capa fina [eluyente: $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{NH}_4\text{OH}$ (60:20:20); placa de gel de sílice Merck F₂₅₄; revelador Draggendorf] indica que la reacción ha terminado. Se enfría y se evapora el metanol. El residuo se recoge en una cantidad mínima de agua destilada y se ajusta a pH 11 con sosa. Se extrae la base mediante cuatro veces 100 ml de cloroformo. Se seca el CHCl_3 sobre MgSO_4 , se evapora el cloroformo, se recoge el residuo en 200 ml de metanol y se precipita el producto con 50 ml de éter clorhídrico 5N. Se enfría la mezcla y se filtra. El hidrocioruro así obtenido se disuelve en agua destilada y se lleva a pH 11 con sosa. La base libre se extrae con cuatro veces 100 ml de cloroformo.

15
20 La solución clorofórmica se seca sobre MgSO_4 y se evapora el disolvente, se recoge el residuo en 200 ml de metanol y se precipita el hidrocioruro con 50 ml de éter clorhídrico 5N. Por recristalización en metanol se obtienen 14,25 g de CRL 40.150.

25 Rendimiento = 33 %
 % de Cl medido = 16,53 %
 % de Cl teórico = 16,62 %
 punto de fusión = 144°C

30

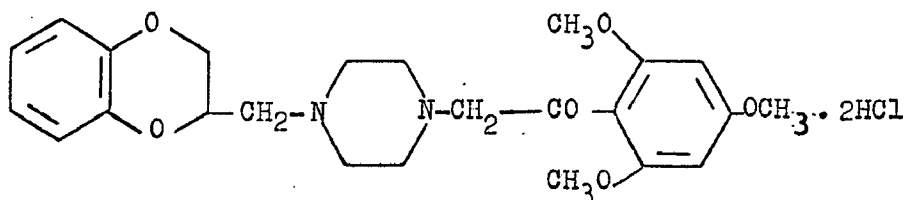


1

EJEMPLO 4

Dihidrocloruro de 1-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]-4-(2,4,6-tri-
metoxifenacil)piperazina

5



nº de clave CRL 40.156.

10

Se calienta a 100°C, durante una hora, una mezcla de 12,94 g (0,0553 moles) de N-[2-(1,4-benzodioxanil)metil]piperazina, 15 g (0,0613 moles) de 2,4,6-trimetoxicloroacetofenona, 7 g (0,0613 moles) de carbonato sódico anhidro y 100 ml de dimetilformamida anhidra.

15

Una cromatografía en capa fina idéntica a la mencionada en el Ejemplo 3 demuestra que la reacción ha terminado.

20

Se enfría, se filtra la materia insoluble (Na₂CO₃ + NaCl) y se precipita el hidrocloreuro con 30 ml de éter clorhídrico 5N. Se filtra, se lava el hidrocloreuro con éter, se disuelve este último en agua destilada y la fase acuosa se lleva a pH 11 con sosa. Se extrae la base del producto esperado con tres veces 100 ml de acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄, se filtra el MgSO₄ y se precipita el hidrocloreuro con 30 ml de éter clorhídrico 5N y después se filtra. Por recristalización en 200 ml de metanol se obtienen 15 g de CRL 40.156.

25

Rendimiento = 52,6 %
% de Cl medido = 13,71 %
% de Cl teórico = 13,78 %
punto de fusión = 174°C

30

Los productos de los Ejemplos 1 a 4 han sido consignados en la Tabla I dada más adelante.



1 En la Tabla III dada más adelante, se ha resumido la acción de los productos frente a las aminas y a los reflejos.

5 Al lado de este efecto α -bloqueante, los productos de la invención presentan un efecto hipotensor puesto en evidencia en el perro anestesiado con nembusal: hipotensión del 40 %, del 37 % y respectivamente del 39 al 42 % (según los ensayos) para los productos de los Ejemplos 2, 3 y respectivamente 4. Esta hipotensión se traduce sobre todo en una disminución de la presión diferencial, siendo más importante la baja de la presión diastólica que la presión sistólica.

10 Se observa además un efecto vasodilatador principalmente cuando los productos son administrados por vía intra-arterial (al nivel de la arteria femoral).

15 Más adelante se dan los ensayos complementarios efectuados en el perro anestesiado para el producto del Ejemplo 2, administrado por vía intraduodenal (ID).

20 El producto ha sido estudiado por vía intraduodenal en el perro anestesiado con nembusal, en el curso de cuatro ensayos, A, B, C y D.

Ensayo A (Q 14,8 kg)

25 Dos administraciones de 15 y 30 mg/kg ID de producto no tienen ningún efecto sobre el caudal vertebral y el caudal femoral cuyos valores de partida son respectivamente de 36 y 52 ml/minuto. La presión arterial no es modificada. La frecuencia cardiaca se eleva en un 20 % como máximo después de 15 minutos y después disminuye lentamente (+ 14 % al cabo de 30 minutos).

30 Los efectos tensionales de la adrenalina son invertidos 5 minutos después de la primera dosis y prueban que el producto ha pasado la barrera intestinal.



1 Ensayo B (Q 12,8 kg)

5 En el curso de este ensayo, el producto se muestra muy activo y eleva el caudal femoral en un 134 %, 5 minutos después de administrar 15 mg/kg ID (+ 194 %, 15 minutos después). Al cabo de una hora, el caudal femoral se mantiene todavía aumentado en un 100 % (de 36 a 72 ml/minuto). Una segunda administración de 30 mg/kg no modifica más el caudal durante los 45 primeros minutos pero, al cabo de una hora, este alcanza los 104 ml/minuto (+ 184 %) y al cabo de 2 horas, es de 92 ml/minuto (+ 156 %).

10 La tercera administración, a la misma dosis que la precedente (30 mg/kg ID), eleva progresivamente el caudal femoral hasta 108 ml/minuto (+ 200 %).

15 La presión arterial media disminuye un máximo del 18 % (de 165 a 135 mm Hg).

La presión arterial diferencial se eleva en un 30 %.

20 El aumento de la frecuencia cardiaca (que puede llegar a ser del 30 %) es generalmente máximo de 5 a 10 minutos después de la administración del producto.

Ensayo C (Q 16 kg)

25 Este ensayo se efectúa después de la administración del producto. Los receptores α del animal están ya bloqueados. El caudal femoral de referencia es elevado (72 ml/minuto). El caudal vertebral es de 20 ml/minuto.

30 Se comprueba que las inyecciones de adrenalina efectuadas después de la administración del producto (es decir, después del bloqueo de los receptores α) ponen en evidencia el efecto β -estimulante de esta amina que se traduce por una elevación, más o menos importante y prolongada, del caudal



E. 1975

1

5

10

15

20

25

30

femoral e incluso del caudal vertebral. Este ensayo es efectuado con objeto de comprobar estas constataciones:

14 h 15 mn - El producto es administrado a la dosis de 15 mg/kg ID (inyección única). Los efectos propios del producto sobre el caudal femoral son nulos. El caudal vertebral se eleva de 20 a 27 ml/minuto (+ 35 %) al cabo de 60 minutos.

15 h 05 mn -Adrenalina: 2 mcg/kg IV. Dos minutos después de la inyección el caudal vertebral es de 60 ml/minuto (+ 200 %). El caudal femoral no varía. Al cabo de 5 minutos, el caudal vertebral pasa a 68 ml/minuto (+ 24 %) y el caudal femoral a 108 ml/minuto (+ 50 %). Después de 10 minutos, los caudales han aumentado en un 80 % (vertebral) y un 39 % (femoral).

15 h 20 mn - Adrenalina: 10 mcg/kg ID. Administrada por vía intraduodenal, esta amina eleva de nuevo el caudal vertebral en un 190 % y el caudal femoral en un 56 % después de 15 minutos. Después de 40 minutos, el aumento es del 120 % (caudal vertebral) y del 50 % (caudal femoral).

16 h 03 mn - Adrelanina: 10 mcg/kg ID. Los dos caudales se elevan de nuevo; 10 minutos después, el caudal vertebral alcanza los 64 ml/minuto (+ 220 %) y el caudal femoral 125 ml/minuto (+ 73 %).

16 h 23 mn - Propanolol: 0,3 mg/kg IV. El caudal vertebral y el caudal femoral se estabilizan en su valor de control, lo que demuestra que los efectos observados son debidos a una activación de los recep-



1

tores β .

Ensayo D (Q 14,5 kg)

5

12 horas - Administración del producto: 15 mg/kg ID. El caudal vertebral es poco modificado y se eleva como máximo un 16 % mientras que el caudal femoral pasa de 48 a 130 ml/minuto (+ 170 %) 10 minutos después de administrar el producto. Al cabo de 30 minutos, la elevación del caudal femoral es todavía del 100 % (50 %, 75 minutos después).

10

- La presión arterial se eleva en un 10 % aproximadamente. La presión sistólica baja de 8 a 30 %, lo que se traduce en un aumento importante de la diferencial, permaneciendo constante la presión media.

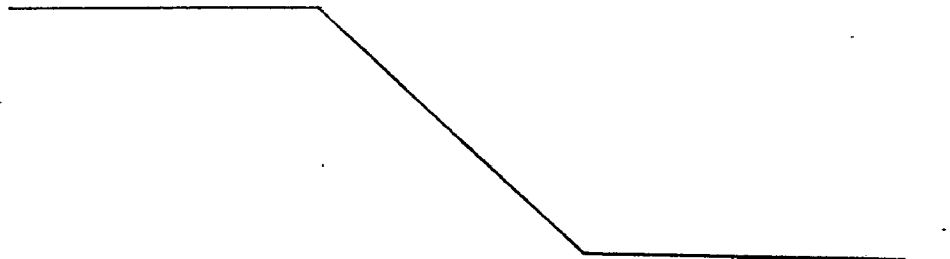
15

- La frecuencia cardiaca se eleva de 20 a 33 %. Unas inyecciones de isoprenalina y de adrenalina, efectuadas por vía intravenosa e intraduodenal, no provocan modificaciones sensibles del trazado.

20

14 h 35 mn - Administración del producto: 15 mg/kg ID. Una segunda inyección del producto eleva sobre todo el caudal vertebral que alcanza los 70 ml/minuto (+ 94 % después de 15 minutos). El caudal femoral aumenta en un 25 % solamente.

25

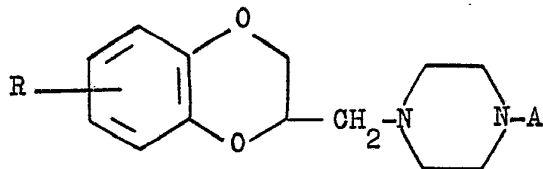


30



1

TABLA I



5

<u>Ej.</u>	<u>R</u>	<u>A</u>	<u>Punto de fusión, °C</u>	<u>Núm. de clave</u>
1	H	CH(CH ₃)COOC ₂ H ₅	154°C (a)	CRL 40135 (a)

10

2	H		170°C (b)	CRL 40146 (b)
---	---	--	-----------	---------------

3	H	CH ₂ CHOH-C ₆ H ₅	144°C (b)	CRL 40150 (b)
---	---	--	-----------	---------------

15

4	H		174°C (b)	CRL 40156 (b)
---	---	--	-----------	---------------

Notas:

(a) hemifumarato

(b) dihidrocloruro.

20

TABLA II

<u>Ejemplo</u>	<u>Número de clave</u>	<u>DL-50 IV, ratón</u>
2	CRL 40146	60 mg/kg (a)
3	CRL 40150	40 mg/kg (a)
4	CRL 40156	58 mg/kg (b)

25

Notas:

(a) determinación sobre un conjunto de machos y hembras

(b) determinación sobre un conjunto constituido por hembras únicamente.

30

TABLA III

Acción sobre las amigdalinas y los reflejos	Ejemplo 2 <u>CRL 40146</u>	Ejemplo 3 <u>CRL 40150</u>	Ejemplo 4 <u>CRL 40156</u>
adrenalina	inversión	inversión	inversión
acetilcolina	sin variación	sin variación	sin variación
DMPP	efecto muy disminuido o invertido	efecto muy disminuido o invertido	efecto invertido
Estimulación del vago periférico	no modificada	disminuida en un ensayo sobre dos	no modificada
Estimulación del vago central	no modificada	disminuida en un ensayo sobre dos	ligeramente disminuida
Reflejo a la oclusión de las carótidas	disminuido	inalterado	bloqueo del efecto hipertensor

En resumen, el Primer Certificado de Adición que se solicita recaerá sobre las siguientes:

1

5

10

15

20

25

30

1

TABLA III

	<u>Acción sobre las aminas y los reflejos</u>	<u>Ejemplo 2 CRL 40146</u>	<u>Ejemplo 3 CRL 40150</u>
	adrenalina	inversión	inversión
5	acetilcolina	sin variación	sin variación
	DMPP	efecto muy disminuido o invertido	efecto muy disminuido o invertido
	Estimulación del vago periférico	no modificada	disminuida en bre dos
	Estimulación del vago central	no modificada	disminuida en bre dos
10	Reflejo a la oclusión de las carótidas	disminuido	inalterado

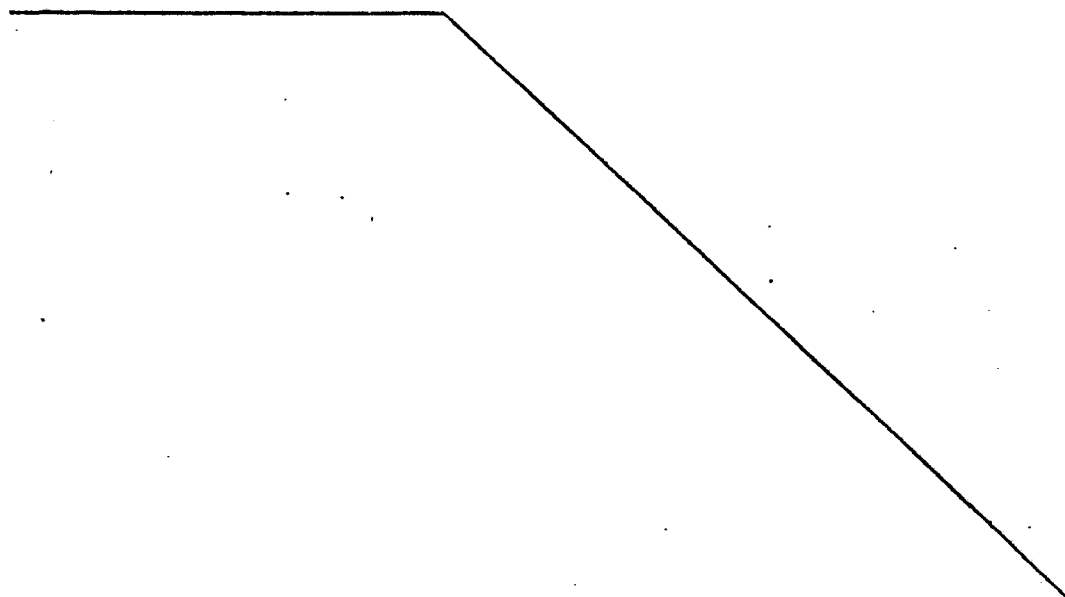
En resumen, el Primer Certificado de Adición que se solicita:

15

20

25

30



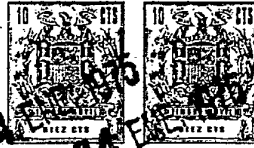


TABLA III

	<u>Ejemplo 3</u> <u>CRL 40150</u>	<u>Ejemplo 4</u> <u>CRL 40156</u>
	inversión	inversión
	sin variación	sin variación
lo	efecto muy disminuído o invertido	efecto invertido
	disminuída en un ensayo so bre dos	no modificada
	disminuída en un ensayo so bre dos	ligeramente disminuída
	inalterado	bloqueo del efecto hiper- tensor

ción que se solicita recaerá sobre las siguientes:

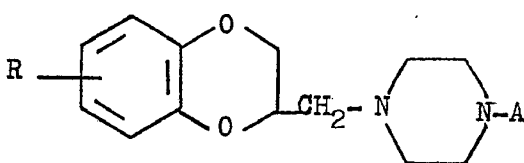


1

REIVINDICACIONES

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 419.814 por "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZODIOXANO", caracterizadas porque los compuestos obtenidos responden a la fórmula general:

5



10

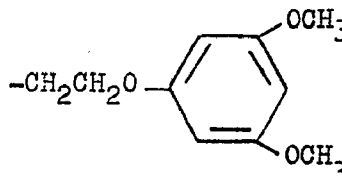
donde

R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y

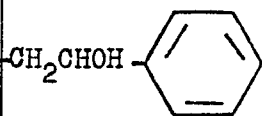
A es un grupo seleccionado entre el conjunto constituido

por $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOC}_2\text{H}_5$,

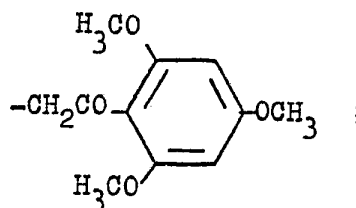
15



20



y



25

y sus sales de adición de ácidos.

2. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 419.814 por UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION

DE UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZODIOXANO, según

la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1- $\sqrt{2}$ -

(1,4-benzodioxanil)metil-4-(α -metil-etoxiacetil)piperazi-

na y sus sales de adición de ácidos.

30



1 3. Mejoras introducidas en el objeto de la patente
principal nº 419.814 por UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
DE UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZODIOXANO, según
la reivindicación 1, caracterizadas porque el compuesto ob
5 tenido es 1- $\sqrt{2}$ -(1,4-benzodioxanil)metil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(3,5-dimeto-
xifenoxi)etil $\sqrt{7}$ -piperazina y sus sales de adición de ácidos.

 4. Mejoras introducidas en el objeto de la patente
principal nº 419.814 por UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
DE UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZODIOXANO, según
10 la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1- $\sqrt{2}$ -
(1,4-benzodioxanil)metil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{7}$ (2-hidroxi-2-fenil)etil $\sqrt{7}$ pipe-
razina y sus sales de adición de ácidos.

 5. Mejoras introducidas en el objeto de la patente
principal nº 419.814 por UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION
15 DE UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZODIOXANO, según
la reivindicación 1 caracterizadas porque el compuesto ob-
tenido es 1- $\sqrt{2}$ -(1,4-benzodioxanil)metil $\sqrt{7}$ -4-(2,4,6-trimetoxi
fenacil)piperazina y sus sales de adición de ácidos.

 6. Se reivindica por último como objeto sobre el que
20 ha de recaer el primer certificado de adición que se soli-
cita: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN
CIPAL Nº 419.814 POR: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
UN NUEVO DERIVADO AMINICO DEL 1,4-BENZODIOXANO.

 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
25 presente memoria descriptiva que consta de dieciocho pági-
nas mecanografiadas.

Madrid 24 enero 1.975
BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]

