

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 482.285	(12) A1
(13)	(14) FECHA DE PRESENTACION 6-7-79	

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
78-21188 <i>C07D 405/04</i>	17-7-78 <i>A61K 31/395</i>	Francia <i>C07D 405/14</i>

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

(54) TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE BENZOPIRANO"

(71) SOLICITANTE (S)
LABORATOIRES JACQUES LOGEAIS (Dossier No. 295/79)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
71 Avenue du Général de Gaulle, 92130 ISSY-les-MOULINEAUX, Francia

(72) INVENTOR (ES)
Jacques Georges MAILLARD y Jacky LEGEAI

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 72.346)

1

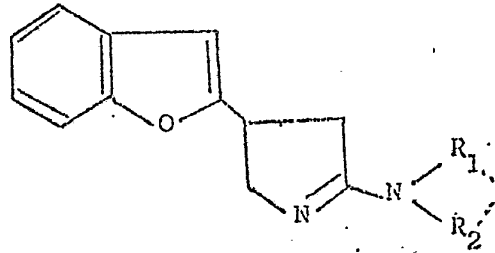
La presente invención se refiere a la preparación de nuevos derivados de benzofuranó.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general

5

(I)

10



15

en la que R₁ es un átomo de hidrógeno y R₂ es un átomo de hidrógeno, un radical alcoholo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, fenilo, fenilalcoholo (C₁-C₆), mono-, di- o trimetoxifenilalcoholo (C₁-C₆), alcoxi de C₁-C₆, benciloxi, dialcoholil-(C₁-C₆)aminoalcoholo (C₁-C₆), hidroxialcoholo (C₁-C₆), alcoholo (C₁-C₆), oxicarbonilalcoholo (C₁-C₆), o bien R₁ y R₂ son radicales alcoholo de C₁-C₆ o bien

20

R₁ y R₂ forman conjuntamente un radical de fórmula
 $-(\text{CH}_2)_n-$ (con n= 4, 5 ó 6), $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$,
 $-\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$
 $\quad |$
 $\quad \text{CH}_3$

25

así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos farmacológicamente aceptables.

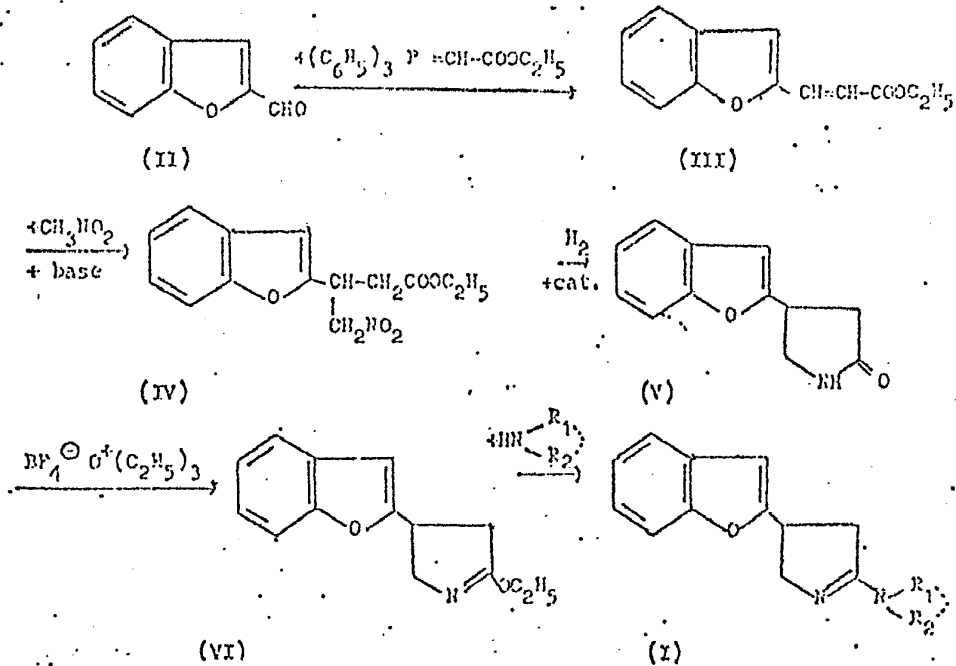
Las sales pueden ser particularmente las formadas con los ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, metanosulfónico, maleico, succínico, pamoico, acético, fumárico, láctico, aspártico y cítrico.

30

Los compuestos de fórmula I se preparan según el

20089

1 esquema siguiente:



La 1ª reacción consiste en hacer reaccionar for-
mil-2-benzofurano (Bull. Soc. Chim. France 1962, p. 1875)
20 con carbetoimetiliden-trifenil-fosforano, en las condicio-
nes habituales de la reacción clásica de Wittig, en el seno
de un disolvente inerte tal como benceno o tolueno.

Se obtiene así (benzofuril-2)-3-acrilato de eti-
lo (III) que ya ha sido descrito por Foo Pan y Tsan Ching
25 Wang (J. Chinese Chem. Soc. 1961, serie II, 8, 374-9).

Se hace reaccionar el acrilato (III) así obtenido
con nitrometano (empleado generalmente como disolvente de
la reacción) en presencia de una base fuerte tal como Tri-
ton B (hidróxido de benciltrimetilamonio) o un alcoholato
30 metálico tal como etilato o metilato de sodio, para obtener

1 el éster nitrado (IV). Igualmente se puede efectuar la reac-
ción en otro disolvente tal como dimetilformamida.

El éster nitrado (IV) se reduce por hidrogena-
ción, a presión ordinaria y en presencia de un catalizador,
5 tal como níquel Raney, en presencia de un disolvente tal
como etanol; el aminoéster formado de modo intermedio se ci-
clisa por calentamiento a pirrolidinona-2 (V).

La pirrolidinona (V) se trata con tetrafluoborato
de trietiloxonio en el seno de un disolvente inerte tal co-
10 mo cloruro de metileno y se transforma en etoxi-2-pirroli-
na (VI).

Con esta última se hace reaccionar una amina
 HNR_1R_2 en un disolvente tal como etanol, para obtener ami-
no-2-pirrolina (I), que eventualmente se transforma después
15 en una sal por los medios habituales. También se puede, en
el caso de las aminas volátiles, emplearlas en forma de
clorhidratos, y llegar así directamente a los clorhidratos
de las amino-2-pirrolinas (I).

Ejemplo nº 1 (I) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$

20 a) (Benzofuril-2)-3-acrilato de etilo (III)

Una mezcla de 35 g (0,24 moles) de formil-2-benzo-
furano (II) y 83,5 g (0,24 moles) de carbetoximetiliden-
-trifenil-fosforano en 300 ml de benceno, y se lleva a re-
flujo bajo nitrógeno durante 7 horas. Después de evaporar
25 hasta sequedad a presión reducida, el residuo se tritura
con éter, se centrifuga, y se recristaliza en éter isopro-
pílico.

P. de f. (inst.) 78°C. Rendim., alrededor de 100%

El producto así obtenido puede contener un poco
30 de óxido de trifenilfosfina formado en el curso de la reac-

1 ción. Puede eliminarse por destilación (p. de eb. 0,2 = 126°C ó p. de eb. 0,5 = 140°C. Rendim., 80%)

b) Nitro-4-(benzofuril-2)-3-butirato de etilo (IV).

5 51,8 g (0,24 moles) del derivado (III) obtenido en a), 6l g (1 mol) de nitrometano y 10 ml de Triton B en disolución al 40% en metanol, se llevan a 70-90°C durante 16 a 24 horas. Después de enfriar y acidificar lentamente con ácido clorhídrico normal, el éster nitrado se extrae con éter, se lava con agua, y se seca sobre sulfato de so-
10 dio anhidro. La evaporación del éter deja un residuo oleoso de nitroéster, que se purifica por destilación rápida.

P. de eb. = 150°C, ó p. de eb. 0,6 = 178°C

Las fracciones de cabeza que contienen el éster (III) que no ha reaccionado pueden recircularse en otra
15 operación (Rendim. medio en 3 operaciones sucesivas: 69%).

c) (benzofuril-2)-4-pirrolidinona-2 (V)

El éster IV (81,5 g, 0,297 moles) obtenido en b) se disuelve en 500 ml de etanol y se hidrogena a presión ordinaria a 55°C, en presencia de 10 g de níquel Raney. El
20 hidrógeno necesario para la reacción (14,8 l) se absorbe en 7 horas. Tras la filtración del catalizador y la evaporación del etanol, el residuo oleoso se calienta a 100°C bajo vacío de trompa de agua, durante 2 h. Por trituración con éter isopropílico, el producto cristaliza, P. de f.
25 (inst) 142°C. Peso: 47,9 g (80%)

d) Etoxi-2-benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina (VI)

8 g (0,04 moles) de (benzofuril-2)-4-pirrolidino-
na-2 (V) y 12 g (0,06 moles) de tetrafluorato de trietil-
oxonio se disuelven en 80 ml de cloruro de metileno, y se
agitan durante una semana a temperatura ordinaria. La mez-

1 cla se hidroliza después por adición de 15 g de potasa disueltos en 30 ml de agua. El material insoluble se filtra y la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se destila. P. de eb = 128-130°C = Peso: 5,9 g (64%).

5 e) Clorhidrato de amino-2(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

Los 5,9 g (0,025 moles) de derivado (VI) obtenidos en la reacción anterior se disuelven en 50 ml de etanol, con 1,36 g (0,025 moles) de cloruro de amonio. La disolución se lleva a reflujo durante 20 h, y se filtra en caliente. Por enfriamiento, cristaliza el clorhidrato del derivado aminado buscado. Se centrifuga y se seca a vacío. P. de f. (inst) = 253°C. Peso 4 g (42%).

Ejemplo nº 2: (I) $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$

15 Clorhidrato de metilamino-2-(benzofuril-2)- Δ -1-pirrolina

Se obtiene como el derivado (I) del ejemplo 1 por acción de clorhidrato de metilamina sobre etoxi-2-(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina (VI), en etanol a ebullición. La disolución se evapora después hasta sequedad y el residuo se toma de nuevo en isopropanol en caliente. Después de añadir acetato de etilo y agitar 24 h. a temperatura ordinaria, el precipitado se centrifuga y se seca. P. de f. (inst) = 151°C. Rendim.: 45%.

Ejemplo nº 3: (I) $R_1 = H$, $R_2 = iC_3H_7$

25 Clorhidrato de Isopropilamino-2-(benzofuril-2)- Δ -1-pirrolina

Se obtiene como el derivado (I) del ejemplo 1 por acción de clorhidrato de isopropilamina sobre el derivado (VI) en etanol a ebullición. Después de evaporar el disolvente, el residuo se toma de nuevo con isopropanol caliente:

1 el clorhidrato buscado cristaliza por adición de éter isopropílico y enfriamiento.

P. de f. (inst): 186°C. Rendim.: 66%

Ejemplo nº 4 (I) $R_1 = R_2 = CH_3$

5 Clorhidrato de Dimetilamino-2-(benzofuril-2-)-4- Δ -1-pirrolina

Se obtiene como el derivado (I) del ejemplo 1, por acción del clorhidrato de dimetilamina sobre etoxi-2-(benzofuril-2-)-4- Δ -1-pirrolina (VI), en etanol en caliente. Después de evaporar hasta sequedad y tomar de nuevo el residuo en isopropanol, el clorhidrato cristaliza por adición de éter. P. de f. (inst): 154°C. Rendim.: 84%.

Ejemplo nº 5. (I) $R_1 = R_2 = C_2H_5$

Fumarato de Dietilamino-2-(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

15 El clorhidrato se obtiene como en los ejemplos anteriores, por acción de clorhidrato de dietilamina sobre el derivado (VI), en butanol a ebullición (20 h). Después de evaporar el disolvente, el residuo seco se toma de nuevo en cloroformo, y la disolución se agita con sosa N, y después se lava con agua. El residuo aceitoso dejado por evaporación del cloroformo se destila bajo presión reducida, P. de eb. 0,1 = 162°C-168°C.

25 La base así obtenida se disuelve en propanol, con la cantidad estequiométrica de ácido fumárico en caliente. Por enfriamiento, cristaliza el fumarato. P. de f. (inst): 154°C. Rendim.: 35%.

Ejemplo nº 6: (I) $R_1 = H, R_2 = C_6H_5$

Clorhidrato de Anilín-2-(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

30 La base se prepara por acción de un exceso de anilina sobre el derivado (VI), en etanol a reflujo (48 h).

1 Después de evaporar a presión reducida, el residuo se toma de nuevo en acetato de etilo, en cuyo seno la base cristaliza por agitación.

Esta se transforma en clorhidrato por adición de una disolución de HCl anhidro en etanol a una disolución de la base en isopropanol, en caliente. El clorhidrato cristaliza por enfriamiento.

P. de f. (inst): 203°C. Rendim.: 58%.

Ejemplo nº 7: (I) $R_1 = H$, $R_2 = CH_2CH_2C_6H_5$

10 Clorhidrato de Fenetilamino-2-(benzofuril-2)-4-
- Δ -1-pirrolina

La base se obtiene como la del derivado del ejemplo 6, a partir de fenetilamina en etanol, y después se transforma en clorhidrato, P. de f. (inst): 212°C. Rendim.: 62%.

Ejemplo nº 8: (I) $R_1-R_2 = -(CH_2)_4-$

15 Clorhidrato de pirrolidin-2-(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina.

Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo 1, por acción del clorhidrato de pirrolidina sobre el derivado (VI) en etanol en caliente. Después de evaporar el disolvente y disolver de nuevo en isopropanol caliente, cristaliza el clorhidrato por adición de éter isopropílico y enfriamiento.

25 P. de f. (inst): 260°C. Rendim.: 84%.

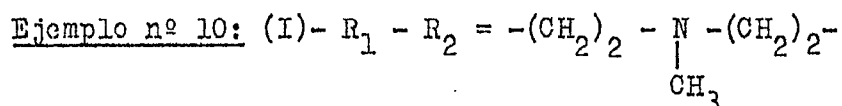
Ejemplo nº 9: (I) $R_1-R_2 = -(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2 -$

Clorhidrato de morfolino-2(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo 1, por acción del clorhidrato de morfolina sobre el derivado

1 (VI) en etanol en caliente, y posterior recristalización en isopropanol.

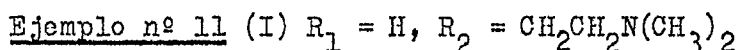
P. de f. (inst.): 195°C. Rendim.: 81%



Metanosulfonato de (metil-4-piperazino)-2-(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

10 Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo nº 6, por acción de N-metilpiperazina sobre el derivado (VI) en etanol en caliente. Después de evaporar a presión reducida, el residuo se tritura con éter de petróleo, se centrifuga y se seca, P. de f. (inst): 124,5°C. Rendim.: 58%.

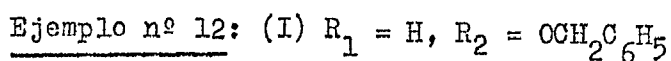
15 La base se transforma en metanosulfonato por adición de ácido metanosulfónico en ligero defecto, en acetato de etilo, y agitación durante 3 h. La sal insoluble se centrifuga y se seca. P. de f.: 146°C. Rendim.: 79,5%.



Diclorhidrato de (dimetilamino-2-etilamino)-2(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

20 Se obtiene, como el derivado del ejemplo 6, por acción de dimetilamino-2-etilamina sobre el derivado 6, en caliente en etanol, y después transformación de la base en diclorhidrato en isopropanol. El diclorhidrato cristaliza por enfriamiento.

25 P. de f. (inst.): 240°C. Rendim.: 52%



Clorhidrato de benciloxiamino-2(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

Se obtiene como el derivado (I) del ejemplo 1, por acción del clorhidrato de benciloxiamina sobre el deri-

1 vado (VI) en etanol en caliente. Después de evaporar del disolvente y disolver de nuevo en isopropanol caliente, el clorhidrato cristaliza por adición de éter isopropílico y enfriamiento. P. de f. (inst.): 183°C. Rendim.: 39%

5 Ejemplo nº 13 (I), $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$

Clorhidrato de metoxiamino-2-(benzofuril-2)-4--
- Δ -1-pirrolina

10 Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo nº 1, por acción del clorhidrato de O-metilhidroxilamina sobre el derivado (VI) en etanol caliente.

P. de f. (inst.): 184°C (con descomp.). Rendim.:

67%

Ejemplo nº 14 (I), $R_1 = H$, $R_2 = CH_2CH=CH_2$

Clorhidrato de alilamino-2-(benzofuril-2)-4- Δ -
-1-pirrolina.

15 Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo nº 6, por acción de alilamina sobre el compuesto (VI) en etanol en caliente. Después de evaporar hasta sequedad, el residuo se transforma en clorhidrato por adición de HCl en disolución en éter anhidro.

20

P. de f.: 160°C. Rendim.: 98%.

Ejemplo nº 15 (I) $R_1 = H$, $R_2 = CH_2C\equiv CH$

Clorhidrato de propargilamino-2-(benzofuril-2)-
-4- Δ -1-pirrolina

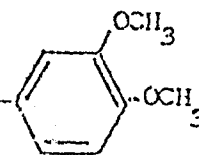
25

Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo nº 1, por acción de clorhidrato de propargilamina sobre el compuesto (VI) en etanol en caliente. Después de evaporar el disolvente, el residuo se recristaliza en isopropanol.

P. de f.: 196°C. Rendim.: 75%

1

Ejemplo nº 16 (I), $R_1 = H$, $R_2 = CH_2CH_2-$



Clorhidrato de (dimetoxi-3,4-fenetilamino)-2-(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

5

Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo nº 1, por acción del clorhidrato de (dimetoxi-3,4-fenil)-2-etilamina sobre el compuesto (VI) en etanol en caliente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se re-cristaliza en isopropanol.

10

P. de f.: 180°C. Rendim.: 76%

Ejemplo nº 17 (I), $R_1 = H$, $R_2 = CH_2CH_2OH$

Clorhidrato de (hidroxi-2-etilamino)-2-(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

15

Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo nº 6, por acción de etanolamina sobre el compuesto (VI) en etanol en caliente. La base aislada después de evaporar el etanol (P. de f. 130°C, rendim.: 69%) se transforma en clorhidrato por medio de una disolución de HCl en éter anhidro.

P. de f. : 171°C. Rendim.: 82%.

20

Ejemplo nº 18. (I), $R_1 = H$, $R_2 = CH_2COOC_2H_5$

Clorhidrato de (etoxicarbonil-2-etilamino)-2(benzofuril-2)-4- Δ -1-pirrolina

25

Se obtiene, como el derivado (I) del ejemplo nº 1, por acción del clorhidrato de amino-2-acetato de etilo sobre el compuesto (VI), en etanol en caliente.

P. de f.: 168°C. Rendim.: 69%.

Los compuestos de fórmula I presentan propiedades farmacológicas interesantes, particularmente en el campo cardiovascular: aumento del caudal sanguíneo arterial y acción antidisrítica. Su toxicidad no aparece más que a do-

1 - sis muy superiores a las farmacológicamente activas, lo que permite su empleo en terapéutica como medicamentos para el tratamiento de las disritmias y la mejora de la circulación sanguínea.

5 Se dan a continuación resultados de los estudios toxicológicos y farmacológicos que ponen de manifiesto estas propiedades.

a) Toxicidad aguda en el ratón

10 Cada compuesto se ha administrado por vía oral, intraperitoneal o intravenosa, de una sola vez. El comportamiento y la mortalidad de los animales se han observado durante varias horas después del tratamiento, y después diariamente durante al menos una semana.

Los resultados se dan en la tabla I que sigue.

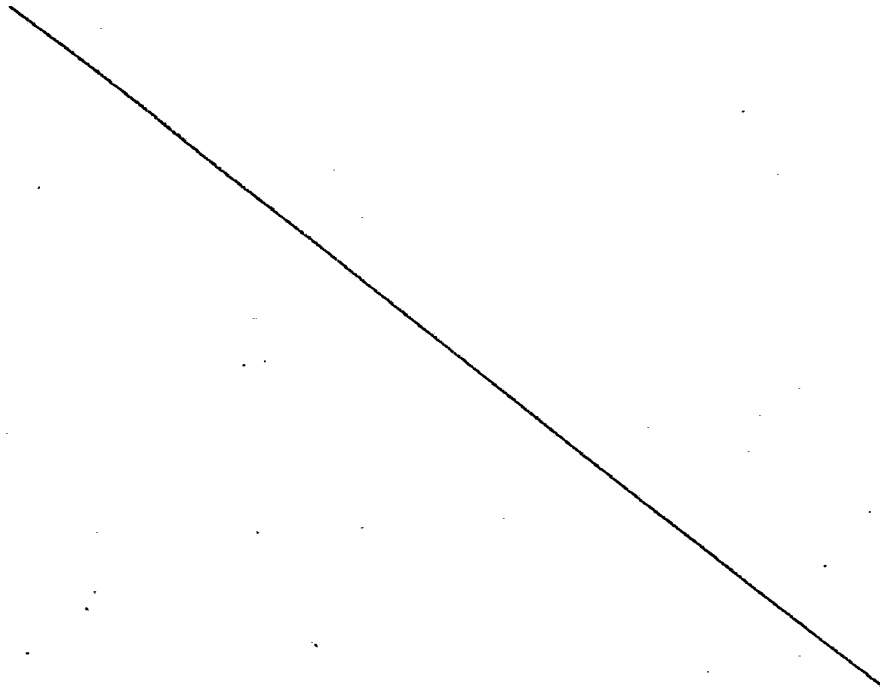


TABLA I

Ejemplo Nº	DL ₅₀ po	DL ₅₀ ip	DL ₅₀ iv	Observaciones
1	115 mg/kg	58 mg/kg	46 mg/kg	Vasodilatación
2	> 200 mg/kg	58 mg/kg		Agitación-convulsiones
3	200 mg/kg	58 mg/kg		Convulsiones-disnea
4	240 mg/kg		38,5 mg/kg	Convulsiones
5	180 mg/kg	58 mg/kg		Estimulación central
6	110 mg/kg	58 mg/kg		Hiperestesias
7	> 200 mg/kg	98 mg/kg		Convulsiones
8	200 mg/kg	76 mg/kg		Agitación-convulsiones
9	> 200 mg/kg	142 mg/kg		Convulsiones-cianosis
10	> 200 mg/kg	142 mg/kg		Agitación-convulsiones

1 b) Acciones sobre el sistema nervioso central

Los efectos centrales de los diferentes compuestos se han estudiado en el ratón por medio de un conjunto de ensayos:

- 5
- ensayo de tracción,
 - interacción con el efecto hipnótico de los barbitúricos,
 - ensayo con oxtremorina,
 - ensayo con reserpina (ptosis).

10 Estos ensayos no han puesto de manifiesto un efecto notable sobre el sistema nervioso central.

c) Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de cada compuesto se han estudiado en perros anestesiados.

15 Se ha puesto de manifiesto un efecto dilatador arterial potente para un cierto número de compuestos.

d) Efectos antidisríticos

La actividad antidisrítica de los compuestos de fórmula I se ha evaluado por medio de los ensayos farmacológicos siguientes:

- 20
- frecuencia cardíaca máxima de excitación (FMS)

La FMS medida in vivo en conejos por excitación cardíaca por medio de una sonda de estimulación colocada en la cavidad auricular izquierda explora globalmente la duración del período refractario de las vías de conducción y de las fibras miocárdicas.

- 25
- Disritmias por estimulación central en el conejo:

la estimulación eléctrica del hipotálamo posterior provoca una actividad intensa del sistema simpático

1 y de las disritmias.

- Disritmias por aconitina en la rata: este agente perturba profundamente las permeabilidades iónicas membranas.

5 - Disritmias por guabaína en cobayas: a las dosis tóxicas la guabaína perturba los intercambios iónicos transmembranarios; por otro lado provoca una activación simpática concomitante.

10 - Disritmias por anoxia en la rata, tras pretratamiento por una dosis subliminar de aconitina (asociación de los efectos de una estimulación simpática a los de las perturbaciones de los conductores iónicos).

- Método de Harris en el perro: ligadura coronaria y disritmias por isquemia localizada.

15 Los resultados obtenidos figuran en la tabla II. Esta tabla pone de manifiesto una actividad antidisrítica potente de los compuestos de fórmula I.

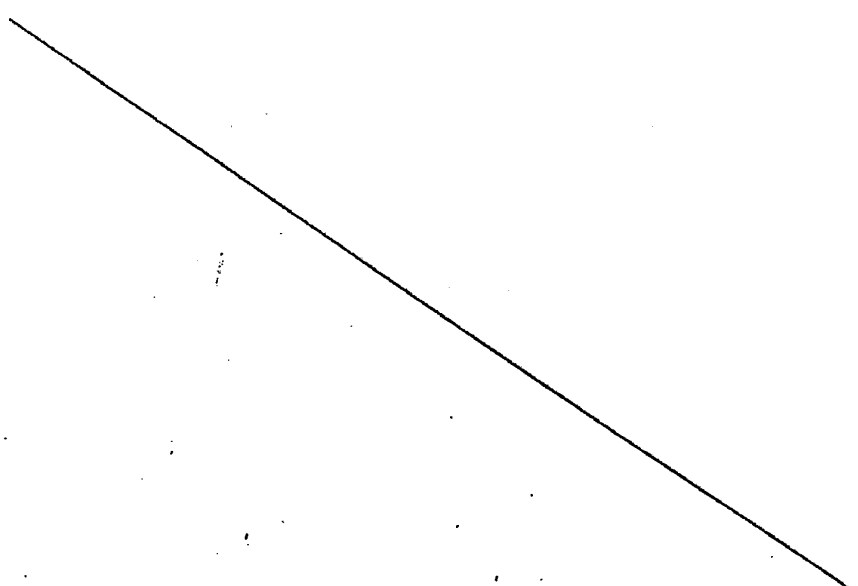
TABLA II

Ejemplo Nº	FMS conejo	Actividad antidiarréica			Anoxia Rata	Guabaina Cobaya	Ligadura Harris Perro
		Estimulación central conejo	Aconitina Rata				
2	+(7,5 mg/kg)	+(3 mg/kg)	+(10 mg/kg)				
3			0	+(10 mg/kg)			
4	+(2,5 mg/kg)	++(5 mg/kg)	++(10-20 mg/kg)	++(10-20 mg/kg)	+(10-20 mg/kg)	+(10-20 mg/kg)	+(10 mg/kg)
5	+		++(10-20 mg/kg)				
6	+(2,5 mg/kg)	+(2,5 mg/kg)		0			
7	+(2 mg/kg)	0	+(5 mg/kg)				
8			+(10 mg/kg)	+(10 mg/kg)	+(10 mg/kg)		
9			+(10 mg/kg)	0	0		
10			0	0	+(10 mg/kg)		
dosis i.v.		0 : sin efecto + : acción moderada ++ : acción neta					

1 Los compuestos de fórmula I presentan un inter-
rés terapéutico importante en el tratamiento de diversas
enfermedades circulatorias o cardíacas (insuficiencias
circulatorias, obturaciones vasculares, angina, disritmias,
5 etc).

Los compuestos son administrables a personas por
vía oral o rectal en estado de bases o de sales (en com-
primidos, cápsulas de gelatina, gotas o supositorios) o
por vía parenteral en forma de disolución acuosa de una
10 sal hidrosoluble o en el seno de otro excipiente que ase-
gure una absorción diferida. Las diferentes presentaciones
pueden contener de 10 a 1.000 mg de principio activo por
unidad de dosificación para la administración por vías
oral y rectal, y de 5 a 500 mg de principio activo para
15 las otras vías de administración.

La posología diaria puede variar entre 10 mg y
3 g, según las vías de administración y las indicaciones
terapéuticas previstas.



1

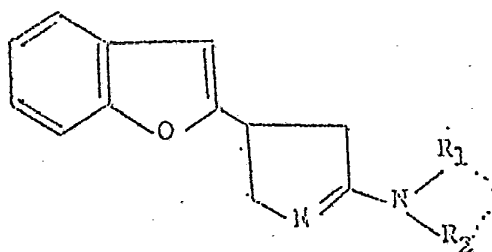
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento de preparación de compuestos de benzofurano de fórmula



15

20

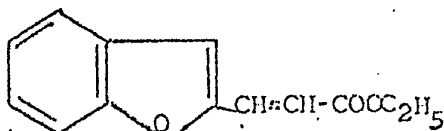
en la que R_1 es un átomo de hidrógeno y R_2 un átomo de hidrógeno, un radical alcoholilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , fenilo, fenilalcoholilo (C_1-C_6), mono-, di- o trimetoxifenilalcoholilo (C_1-C_6), alcoxi de C_1-C_6 , benciloxi, dialcoholil(C_1-C_6)-aminoalcoholilo (C_1-C_6), hidroxialcoholilo (C_1-C_6), alcoholil(C_1-C_6)oxicarbonilalcoholilo (C_1-C_6), o bien R_1 y R_2 son radicales alcoholilo de C_1-C_6 o bien R_1 y R_2 forman conjuntamente un radical de fórmula $-(CH_2)_n-$ (con $n=4, 5$ ó 6), $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $(CH_2)_2-\overset{CH_3}{N}-(CH_2)_2-$, así como sus sales con ácidos minerales u orgánicos farmacológicamente aceptables, caracterizado porque a) se hace reaccionar un acrilato de fórmula

25

30

20069

1

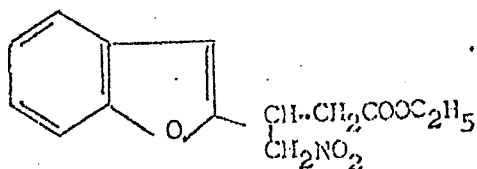


III

5

con nitrometano en presencia de una base fuerte, obteniendo así un éster nitrado de fórmula

10

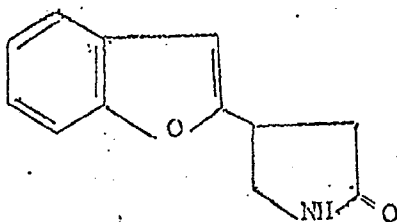


IV

15

b) se reduce el éster nitrado así obtenido por hidrogenación en presencia de un catalizador, obteniendo así un amino-éster que se cicliza por calentamiento a una pirrolidinona-2 de fórmula

20



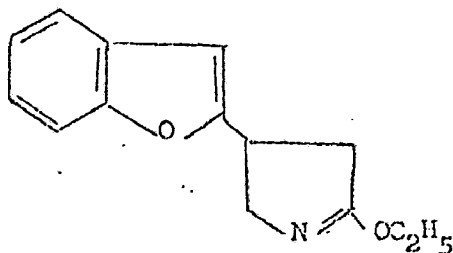
V

25

c) se hace reaccionar la pirrolidinona-2 así formada con tetrafluoroborato de trietiloxonio en el seno de un disolvente inerte, obteniendo así una etoxi-2-pirrolina de fórmula

30

1



5

10

d) se hace reaccionar la etoxi-2-pirrolina así formada con una amina de fórmula HNR_1R_2 , en la que R_1 y R_2 tienen los significados dados anteriormente, obteniendo así un compuesto de fórmula I, y e) transformar eventualmente el compuesto obtenido en una sal.

15

2^a.- "Procedimiento de preparación de compuestos de benzofurano".

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

20

Esta Memoria consta de diecinueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 28. AGO. 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

MCC.

20089