

42 2455

P.- 56.453

MS/JG/YB



MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar

PATENTE DE INVENCION  
en ESPAÑA

Por VEINTE años

CO7D/461K

A nombre de LABORATOIRES LEURQUIN

Sociedad anónima francesa

establecida en 22-26 rue du Capitaine-Ferber París  
20ème, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS  
DE LA CUMARINA"

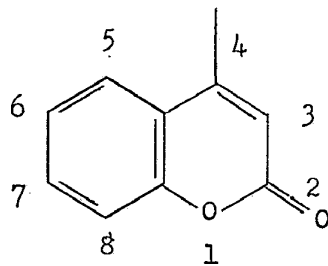
(Clase Internacional CO7d)

422455



La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados aminados de la cumarina.

Los compuestos según la invención responden a la fórmula I  $(NH)_p - (C_n H_{2n}) - X \text{---} N - R$



(I)

en la cual:

- p es igual a 0 ó 1,

- n es igual a 0 ó representa un entero de 1 a 5,

- X representa un átomo de nitrógeno el radical  $\text{---}CH_3$ ,

- R representa:

. un átomo de hidrógeno

. un radical alcohilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono

. un radical arialcohilo en que el grupo alcohilo contiene a lo sumo 4 C, ó

. un radical arilo,

pudiendo estar substituidos estos diferentes radicales por un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado, por un átomo halógeno, por un grupo metilo o por un grupo

422455

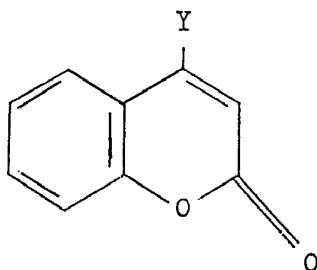


11 MAR 1974

trifluorometilo.

El procedimiento de preparación según la invención consiste en hacer reaccionar una halogeno-4-cumarina de fórmula II:

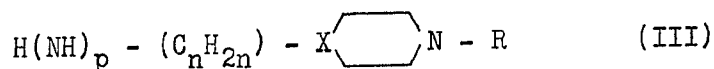
5



(II)

10

donde Y designa un átomo de halógeno, sobre un compuesto aminado de fórmula III:



15

en la cual los símbolos n, p, X y R tienen la misma significación que en la fórmula I.

20

De una forma general, la reacción entre la halogeno-cumarina y el compuesto aminado (III) es efectuada a partir de cantidades sensiblemente equimoleculares de los dos reactivos, preferentemente en presencia de un diluyente prótido tal como un alcohol, o aprótido tal como un hidrocarburo aromático o halógeno un éter óxido, o una amida.

25

Se opera bajo presión normal, a una temperatura comprendida entre 0° C y la temperatura de ebullición

28-2-74

422455



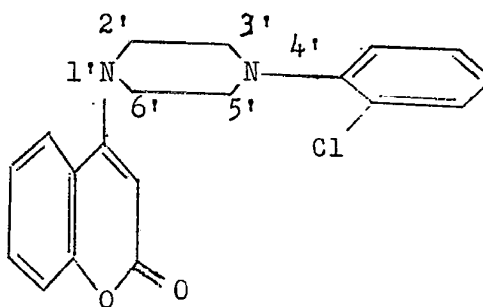
del disolvente utilizado.

La hidrazida YH formada en el curso de la reacción puede ser combinada, al mismo tiempo, sea con el compuesto aminado (I), sea con una base que puede ser el reactivo aminado (III) puesto en exceso o una base orgánica, tal como la trietilamina, o una base mineral, tal como un carbonato alcalino o alcalino-térreo.

A continuación son dados dos ejemplos de realización del procedimiento según la invención.

Ejemplo 1

$\left[ \text{o-clorofenil} - 4' \text{-piperazino-1}' \right] - 4 \text{-cumarina}$  de nº de código LB 1154 y que responde a la fórmula:



Se calienta en reflujo, durante 30 minutos, una mezcla de 5,4 g (0,03 moles) de cloro-4-cumarina (de punto de fusión: 94° C, preparada según el procedimiento

422455



5 descrito por G. PEINHARDT y L. REPPPEL, en "DIE PHARMAZIE",  
1970, 68), 6,0 g (0,03 moles) de (cloro-2 fenil)-1-pipe  
razina, y 4,2 ml de trietilamina (o sea 3 g de este com-  
puesto que corresponde a 0,03 moles) en 40 ml de etanol  
anhidro.

10 El derivado cumarínico formado cristaliza,  
en parte, en el curso de la reacción. Se extrae el sol-  
vente bajo vacío, y se toma el residuo con agua 15 ml de  
una solución de  $K_2CO_3$  2 M. y 100 ml de cloroformo. La fa-  
se clorofórmica es secada sobre  $Na_2SO_4$  y evaporada bajo  
vacío.

Se obtiene así, con un rendimiento de 98%,  
10 g de producto que funde a  $199^\circ C$ . Se recristaliza en  
70 ml de metoxietanol.

15 De esta forma se han preparado con un ren-  
dimiento de 82%, 8,4 g del producto puro buscado, que  
funde a  $203^\circ C$ .

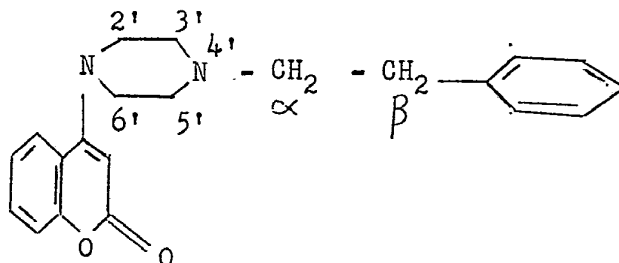
#### Ejemplo 2

20  $[ (\beta \text{-fenil-etil})\text{-4-piperazino-1' } ]\text{-4-cu}$   
marina de nº de código: LB 1159 y que responde a la fór-  
mula:

422455



5



10

Se calienta, en reflujo, durante 90 minutos, una solución de 7,2 g (0,04 moles) de cloro-4-cumarina, 7,6 g (0,04 moles) de (fenil-etil)-1-piperazina (punto de ebullición bajo 15 mm de mercurio: 166 - 170° C, punto de ebullición bajo 6 mm de mercurio: 144 - 145° C, según Arm. Khim. Zh, 20 - 1967,289) y de 5,6 ml (0,04 moles) de trietilamina, en 40 ml de etanol anhidro. Se evapora el solvente bajo vacío, y se toma el residuo por 25 ml de una solución de  $\text{CO}_3\text{K}_2$  2M y 100 ml de cloroformo. Después de secado, se evapora la fase clorofórmica y se obtiene, con un rendimiento de 94%, 12,5 g de producto que funde a 128 - 129° C.

15

20

Por recristalización en 80 ml de metanol, en presencia de carbón vegetal, se obtienen, con un rendimiento del 70%, 9,4 g de producto puro, bajo forma de cristales aciculares incoloros, que funden a 137° C.

25

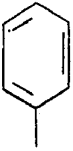

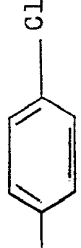
Los compuestos referidos en la tabla 1 siguiente, han sido preparados de manera análoga.

28-2-74

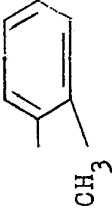

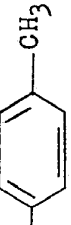



Cuadro 1

Compuestos de fórmula (I) con  $p = n = 0$  y  $X = -N <$ 

Nº del ejemplo	Nº de código del compuesto ensayado	R	Disolvente de recristalización	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
3	LB 1150	CH <sub>3</sub>	acetato de etilo	125	92
4	LB 1158	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH	etanol	114	80
5	LB 1157		metoxietanol	194	85
6	LB 1155		metoxietanol	186	80
7	LB 1156		metoxietanol	199	82

Cuadro 1 (continuación)

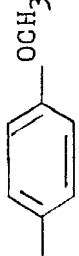

Nº del ejemplo	Nº de código del compuesto ensayado	R	Disolvente de recrystalización	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
8	LB 1160		metoxietanol	192	91
9	LB 1161		metoxietanol	165	86
10	LB 1162		metoxietanol	191	90
11	LB 1152		metoxietanol	180	90

4224

77



Quadro 1 (continuación)

Nº del ejemplo	Nº de código del compuesto ensayado	R	Disolvente de recristalización	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
12	LB 1153		metoxietanol	163	88
13	LB 1151		etanol	127	81

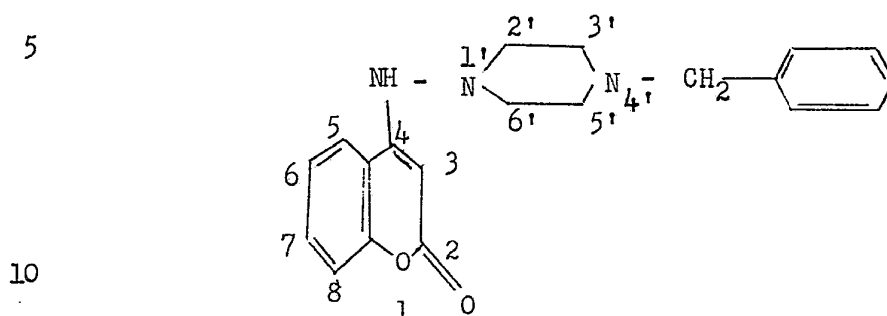


22455

422455

Ejemplo 14

(Benzil-4-piperazinil-1')-amino-4-cumarina  
de número de código LB 1181 y que responde a la fórmula:



15

20

25

Se calienta, a reflujo, durante 3 horas, una solución de 5,4 g (0,03 moles) de cloro-4-cumarina, 5,7 g (0,03 moles) de amino-1-benzil-4-piperazina (cuyo punto de ebullición bajo 0,3 mm de mercurio es de 115° C y, bajo 1 mm de mercurio, de 126 - 130° C, según el extracto de Chemical Abstracts (56. -1962- 14.304) y 4,2 ml (0,03 moles) de trietilamina, en 30 ml de etanol anhidro. Se evapora el disolvente, bajo vacío, y se toma el residuo por agua, 20 ml de solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M y 100 ml de cloroformo. Se seca la fase clorofórmica sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se evapora bajo vacío el solvente, se toma el residuo por 20 ml de benceno. Se obtienen con un rendimiento del 35%, 3,5 g de producto prácticamente puro que funde a 235 - 236° C. Por recristalización en 10 ml de metoxietanol, se obtienen

28-2-74

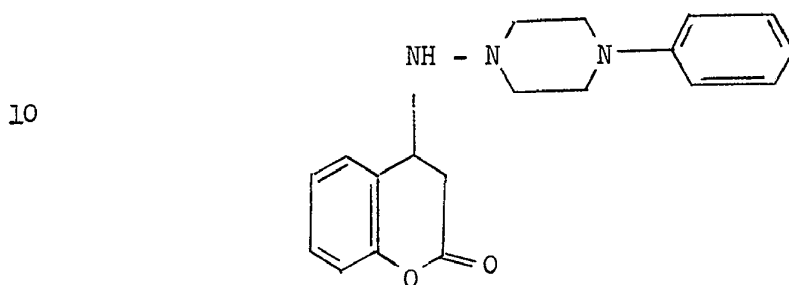
422455



3,0 g de cristales aciculares incoloros puros, que funden a 236° C.

Ejemplo 15

(fenil-4'-piperazinil-1')-amino-4-cumarina  
de número de código LB 1180 y que responde a la fórmula :



15 Este compuesto está preparado como el que es el objeto del ejemplo 14, pero reemplazando la amino-benzil-4-piperazina por el amino-1-fenil-4 piperazina (Prasad, Hawkins et Tietje, "Journal of Medicinal Chemistry", 11, 1968, 1144).

20 Por recristalización en dimetilformamida, se obtiene, con un rendimiento del 32% un producto cuyo punto de fusión es superior a 270° C.

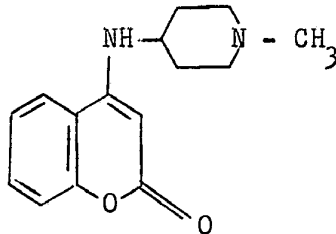
Ejemplo 16

25 (Metil-1-piperidil-4')-amino-4-cumarina de  
28-2-74 - 11 -

4224



número de código LB 1171 y que responde a la fórmula:



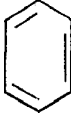

Se agita, a la temperatura de 20° C durante 20 horas una mezcla de 5,4 g (0,03 moles de cloro-4-cumarina, 3,4 g (0,03 moles) de metil-1-amino-4-piperidina (cuyo punto de ebullición, bajo 45 mm de mercurio, es de 84° C y, bajo 48 mm de mercurio, de 83° C según el extracto de Chemical Abstract (46, 5044) y 4,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en 40 ml de N,N-dimetilformamida. Después de haber filtrado las sales insolubles, se evapora el solvente bajo vacío. Tomando el residuo puro con metanol, se obtienen con un rendimiento del 50%, 3,7 g de producto puro que funde a 210° C. Este punto de fusión no es modificado por recristalización del producto en 40 ml de dimetilformamida.

20 Los compuestos referidos en la tabla 2 que sigue, han sido preparados de manera análoga:

28-2-74

Tabla 2

Compuestos de fórmula (I) con  $p = 1, n = 0$  y  $X = -CH <$

Nº del ejemplo	Nº de código del compuesto ensayado	R	Disolvente de recristalización	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
17	LB 1170	$-CH_2-$ 	metoxietanol	202	63
18	LB 1172	$CH_2-CH_2-$ 	metoxietanol	200	58



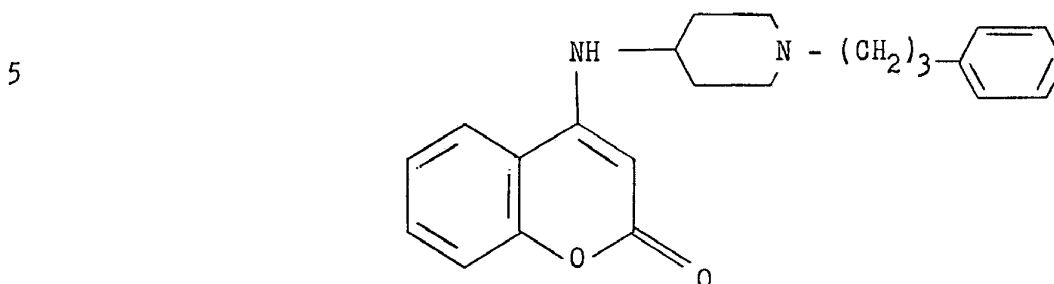
422455

422455



Ejemplo 19

(fenilpropil-1'-piperidin-4'-il)-amino-4-cumarina de número de código: LB 1174



10 Preparación de la amino-4-fenilpropil-1-piperidina  
1ª fase: cuaternización.

A una solución de 19 g (0,2 moles) de amino-4-piridina en 80 ml de dimetilformamida (DMF) seca, se añaden de un golpe 40 g (0,2 moles) de bromo-1-fenil-3-propano. Se calienta esta solución a 80° C al baño maría, durante 1 hora. Se extrae el solvente (DMF), al baño maría, bajo el vacío de la trompa de agua. Se obtiene así un residuo que cristaliza por trituración con éter seco. Se filtra con succión la masa cristalina, se lava varias veces con éter seco, y se la seca bajo vacío. Se obtienen 58 g (rendimiento 99%) de sal cuaternaria esperada que es el bromuro de amino-4-fenilpropil-1-piridinio y que funde a 142° C. Este producto puede ser recristalizado en etanol anhidro, sin cambio del punto de fusión.

25 2ª fase: reducción

422455



11 MAR 1974

Se disuelven 29,3 g (0,1 moles) de sal cuaternaria obtenida en la primera fase en una mezcla de 200 ml de etanol al 95% y de 100 ml de agua. Bajo agitación intensa, se introduce entonces en esta solución, poco a poco, en el espacio de 30 minutos y a la temperatura ambiente, 70 g (1,3 moles) de  $BH_4K$  pulverulento sin notar calentamiento de la mezcla. Se lleva a continuación ésta, al baño maría, a la temperatura de  $70^\circ C$  y se la mantiene a esta temperatura bajo agitación intensa, durante 4 a 5 horas: se observa un desprendimiento cada vez más lento de hidrógeno y la precipitación de una pasta fácil de agitar.

Después de enfriamiento, se filtran con succión los cristales y se les lava por 200 ml de etanol. Los filtrados están constituidos por una solución etanólica y un aceite denso. Se les evapora bajo vacío y se les extrae por 300 ml de éter seco. Se seca el extracto etéreo sobre  $K_2CO_3$  y se le evapora bajo vacío: se obtienen 20 g (rendimiento: 92%) de un aceite incoloro, que es la amino-4-fenilpropil-1-piperidina bruta que se utiliza tal cual para la preparación del compuesto nº LB 1174.

## 2.- Preparación del compuesto nº LB 1174

Se agita a la temperatura ordinaria, durante 10 a 15 horas, una solución de 7,2 (0,04 moles) de cloro-4-cumarina (punto de fusión:  $94-95^\circ C$ ) y de 8,7 g

28-2-74

422455



(0,04 moles) de amino-4-fenilpropil-1-piperidina, en 50 ml de DMF que contiene en suspensión 7 g (aproximadamente 0,05 moles) de  $K_2CO_3$  anhidro.

5 Se filtran con succión las sales y se las lava por aproximadamente 30 ml de DMF. Por evaporación de los filtrados, al baño maría, bajo el vacío de la trompa de agua, se extrae la DMF. El residuo cristaliza por trituración con éter. Se filtran con succión los cristales y se les lava varias veces con éter. Se  
10 obtienen así de 6,5 g a 7 g (rendimiento: 45 a 48%) del compuesto LB 1174, que funde a  $161^\circ C$  prácticamente puro. Por recristalización de éste en 40 ml de metanol, se obtienen 6 g (rendimiento: 41,5%) de compuesto LB 1174 puro que funde a  $162^\circ C$  y que se presenta bajo la  
15 forma de cristales incoloros.

. Fórmula empírica:  $C_{23}H_{26}N_2O_2$

. Peso molecular: 362,45

Análisis elemental:

20

	C	H	N
Calculado (%)	76,21	7,23	7,73
Encontrado (%)	76,39	7,29	7,82

25

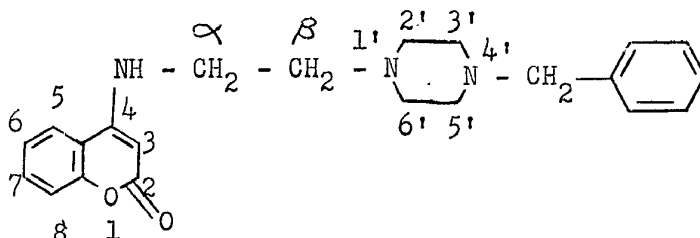
422455



## Ejemplo 20

[ (bencil-4'-piperazinil-1')- $\beta$ -etil- $\alpha$  ] amino-4-cumarina de número de código LB 1190.

5



10

Se calienta al reflujo durante 2 horas una solución de 5,4 g (0,03 moles) de cloro-4-cumarina, 6,6 g (0,03 moles) de bencil-1-(amino- $\alpha$  etil- $\beta$ )-4-piperazina (cuyo punto de ebullición bajo 0,7 mm de mercurio es de 136° C), 4,2 ml de trietilamina, en 30 ml de etanol anhidro.

15

Después de haber evaporado el disolvente bajo vacío, se toma el residuo por agua, 20 ml de solución de  $K_2CO_3$  2 M, y 100 ml de cloroformo. Después del secado de la fase clorofórmica sobre  $Na_2SO_4$ , se evapora el disolvente. Se obtiene un residuo aceitoso de la base. Se forma el diclorhidrato de esta base, tratándola por la cantidad teórica de HCl en etanol. Por recristalización de este diclorhidrato en 50 ml de la mezcla etanol - agua (3/1 en volumen), se obtiene, con un rendimiento de 51 %

20

25

28-2-74

422455

11



6,5 g de diclorohidrato puro, cuyo punto de fusión es de 220 - 225° C.

5 La base pura es aislada de la manera habitual, y caracterizada por su espectro de resonancia magnética nuclear en  $\text{CDCl}_3$ , con relación al tetrametil silano como referencia interna.

Se encuentra:

- 8H del ciclo piperazina a 2,55 ppm
- $(\text{CH}_2)$  de la cadena diaminada a 2,8 y 3,2 ppm
- 10 -  $\text{CH}_2$ -bencílico a 3,54 ppm
- H en -3 de la cumarina de 5,25 ppm
- NH- en -4 de la cumarina a 6,3 ppm

15 Los compuestos de fórmula (I) han sido ensayados sobre el animal de laboratorio, y han mostrado una reacción psicotrópica, una acción sobre las respuestas a los mediadores del sistema nervioso autónomo, y una actividad inhibitoria de los efectos de la serotonina, de la anfetamina, de la apomorfina, y de la reserpina.

I. Acción psicotrópica

20 Es apreciada por el ensayo de la evasión y por el ensayo de la batalla eléctrica.

(1º) Ensayo de la evasión: Estudio del comportamiento de los animales en situación libre:

25 Se utiliza el protocolo propuesto por Boisier y sus colaboradores (En *Thérapie*, 1965, 20, 895-906).

28-2-74



Los compuestos de fórmula I son administrados a lotes de ocho ratones convencionales, por vía oral.

5 El número de salidas de los animales tratados ha disminuido siempre. A título de ejemplo, la DE50 del LB 1170 se establece en 95 mg/kg, la del LB 1172 en 30 mg/kg y la del LB 1174 en 47 mg/kg.

10 Para ciertos compuestos (LB 1180, LB 1190), se puede observar, en pequeñas dosis, un aumento muy neto del número de salidas (100%).

2º.- Ensayo de la "batalla eléctrica"

15 Se utilizan parejas de ratones convencionales hembras que pesan de 18 a 20 g y que tienen al menos una respuesta positiva en el curso del ensayo preliminar efectuado 48 antes del ensayo definitivo.

20 Los animales repartidos en lotes de seis parejas son sometidos por medio de una verja eléctrica a un choque eléctrico que presenta las características siguientes:

- . frecuencia: 5 Hz.
- . duración : 1 ms
- . voltaje : 90 V

25 Se cuenta durante 3 min el número de episodios en que los animales toman una posición que evoca la

422455



de los boxeadores cara a cara (batalla).

Los compuestos de fórmula I son administrados por vía bucal 30 min antes del ensayo.

5 Todos los compuestos ejercen una protección.  
A título de ejemplo, el LB 1170, en la dosis de 100 mg/kg, disminuye en 43% el número de episodios de lucha.

3º) Actividad inhibidora de los efectos de la anfetamina en los ratones agrupados

10 Los animales son repartidos al azar en lotes de 10 ratones de un peso medio de  $21 \pm 1$  g.

Los compuestos de fórmula I son administrados por vía bucal, 30 minutos antes que el sulfato de dexanfetamina (30 mg/kg/IP).

15 La mortalidad es aumentada 1, 2, 4 y 24 horas después del comienzo del ensayo.

A título de ejemplo, la DE 50 del compuesto de número de código LB 1170 es de 85 mg/kg, y la del LB 1174 de 2,5 mg/kg.

20 4º.- Protección ejercida en relación a los movimientos estereotipados por la administración de anfetaminas en la rata.

Ha sido utilizado

El protocolo propuesto por SIMON (Journal de Pharmacologie - 1972 - 3, 235-238 - PARIS).

25 La protección ejercida por el compuesto nº LB

422



1174 parece proporcional a las dosis hasta 30 mg/kg/p.o., pero no sobrepasa el 30%.

5

10

15

Dosis	Proteccion experimentada en % con relación al testigo anfetamina
10	0
20	21
30	20 x
90	31 x

x Diferencia significativa en el umbral de probabilidad  $p = 0,05$

5º) Actividad inhibidora de los efectos de la apomorfin  
en la rata.

20

Los compuestos de fórmula I son administrados por vía bucal a las ratas, 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de clorohidrato de apomorfin (1 mg/kg).

Los animales son observados durante 4 horas.

25

Se busca la dosis que protege totalmente

28-2-74

422455



a los animales.

A título de ejemplo, el compuesto número de código LB 1170 hace desaparecer todas las manifestaciones estereotipadas en la dosis de 100 mg/kg.

5 6º) Protección con relación a la ptosis y a la hipotermia provocadas por la administración de reserpina en el ratón.

10 Los compuestos de fórmula I son administrados por vía bucal 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de reserpina (2 mg/kg) en lotes de 8 ratones que pesen  $19 \pm 1$  g. La ptosis es apreciada según la cotación propuesta por Rubin, 2 horas después de la administración de la reserpina, y la temperatura rectal es medida 4 horas después-

15 A título de ejemplo, la DE 50 para el compuesto de número de código LB 1190 es de 85 mg/kg/PO.

II.- Acción sobre las respuestas en los mediadores del sistema nervioso autónomo.

20 Ha sido buscada en la presión arterial de la rata y en los órganos aislados.

1º) Presión arterial de la rata.

25 Se utilizan ratas machos EOPS de un peso medio de 300 g anestesiadas con carbamato de etilo (1 g/kg/IP). La presión carotidiana es medida con ayuda



422455



2º) Organos aislados

El poder inhibidor con relación a los efectos de las catecolaminas ha sido verificado sobre la vesícula seminal aislada de la rata, el antagonismo eventual del poder contracturante de la acetilcolina y de la histamina sobre el íleon aislado de la cobaya.

2º) Organos aislados

La acción inhibidora de los efectos de las catecolaminas ha sido buscada en la vesícula seminal de la rata.

In vitro, los compuestos de fórmula I ejercen un poder inhibidor tanto sobre los efectos de la adrenalina como sobre los de la noradrenalina. De este modo, los valores del pA2 para el compuesto de número de código LB 1171, han sido encontrados iguales a 5,1 en el caso de la adrenalina, 5,3 en el de la noradrenalina y en 7,1 en los dos casos para el compuesto de número de código LB 1172.

Para el compuesto de número de código LB 1174, los valores del pA2 han sido encontrados iguales a 7,3 en el caso de la adrenalina y en 7,4 en el caso de la noradrenalina. No ha podido ser puesto en evidencia ningún efecto con relación a la acetilcolina. Por el contrario, el LB 1174 manifiesta frente a la

422455



histamina un antagonismo no despreciable ( $pA_2 = 7,32$ ).

III.- Actividad inhibidora de los efectos de la serotonina

Tanto in vivo como in vitro, los compuestos de fórmula I manifiestan una actividad inhibidora de los efectos de la serotonina.

1º) In vitro

Ha sido buscado el antagonismo con relación a los efectos contracturantes de la serotonina sobre el útero aislado de las ratas.

A título de ejemplo, el valor del  $pA_2$  del compuesto de número de código LB 1171 ha sido encontrado igual a 6 y la del compuesto de número de código LB 1172 en 4,5.

2º) In vivo

Los compuestos de fórmula I, administrados por vía bucal en la rata, provocan una disminución del edema consecutivo a la inyección intraplantar de serotonina.

A título de ejemplo, la DA 50 del compuesto de número de código LB 1172 de 50 mg/kg.

Por otra parte, la toxicidad de los compuestos de fórmula I ha sido determinada en los ratones y en la rata por vía oral siendo el porcentaje de mortalidad determinado 72 horas después de la administración.

A título de ejemplos, el cuadro siguien-

422455 17



te describe el DL 50 diferentes compuestos, DL 50 estimado por el método de Karber y Berhens

5	Número de código del compuesto ensayado	(DL 50) ratones (mg/kg/Po)	(DL 50) ratas (mg/kg/Po)
10	LB 1170	1200	1850
	LB 1172	480	950
	LB 1174	2250	> 2000

De este modo la diferencia entre las dosis letales y las dosis farmacológicamente activas de los compuestos de fórmula I es suficientemente grande para permitir su utilización en terapéutica, en particular como psicotrópicos y antipsicóticos, y en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el día 6 de Abril de 1973, bajo el Nº 7312523 (parcial) se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

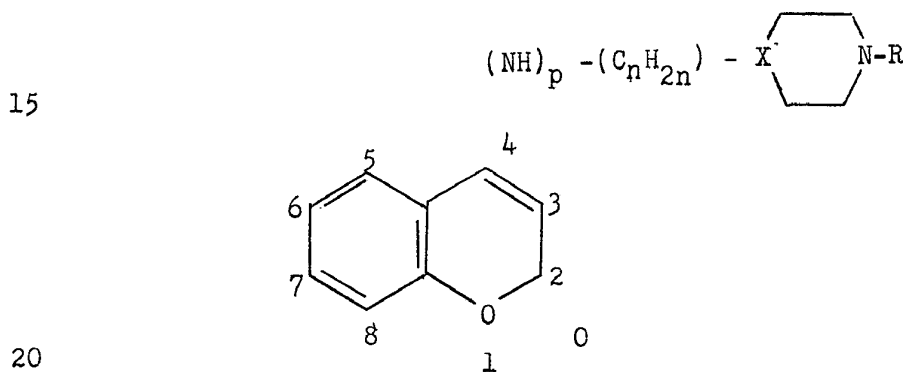
422455



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 nuevos derivados de la cumarina que responden a la fórmula I.



25                    en la que p es igual a 0 ó 1; n es igual a 0 ó representa un entero de 1 a 5; X representa un átomo de nitrógeno o el radical  $\text{>CH}$ ; R representa un átomo de hidrógeno, un radical alcohilo que contiene de 1

28-1-74

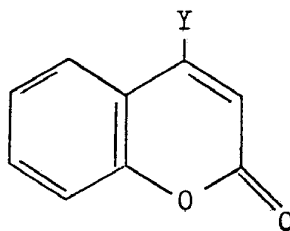
- 27 -

422455



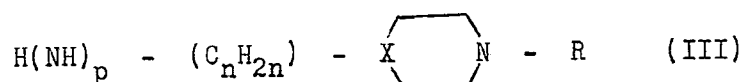
a 4 átomos de carbono, un radical arialcoholo, donde el radical alcoholo contiene a lo más 4 C, ó un radical arilo, pudiendo estar sustituidos estos diferentes radicales por un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado, por un átomo de halógeno, por un grupo metilo o por un grupo trifluorometilo, caracterizado porque consiste en hacer reaccionar una halogeno-4-cumarina de fórmula II:

10



15

donde Y designa un átomo de halógeno, con un compuesto aminado de fórmula III:



20

en la cual los símbolos n, p, X y R tienen la misma significación que en la fórmula I.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación I<sup>a</sup>, que consiste en hacer reaccionar una halogeno-4-cumarina con la amino-4-fenilpropil-1-piperidina.

25

3ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS

28-2-74

- 28 -

422455 11



DERIVADOS DE LA CUMARINA.

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

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

5

Madrid, 11 FEB. 1974

P.A.

*Arturo*

28-2-74

- 29 -

fb.

*MS*