



Int. No. C07D/A51K

430905

430905

430905

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,

BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE DERIVADOS DE CUMARINA.

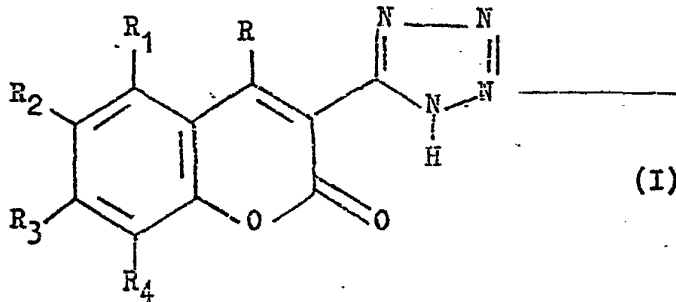
Prioridad: Patente británica n.º 47484/73 del 11-10-73

330005



1 Esta invención se refiere a compuestos que son úti-
 5 les en la inhibición de los efectos de ciertos tipos de reac-
 ciones antígeno-anticuerpo y, por lo tanto, son útiles en la
 profilaxis y tratamiento de las enfermedades asociadas con
 10 las reacciones alérgicas o inmunológicas, v.g. ciertos tipos
 de asma y fiebre del heno y también en el tratamiento de la
 rinitis. La invención también se refiere a la preparación de
 estos compuestos y a las composiciones farmacéuticas que los
 contienen.

15 De acuerdo con esta invención, se proporciona una cla-
 se de compuestos de fórmula (I):



20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R
 es un grupo alquilo o arilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ son independien-
 temente hidrógeno o alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, hetero-
 ciclo, halógeno, ácido carboxílico o sales, ésteres o amidas
 farmacéuticamente aceptables derivados de los grupos ácido
 25 carboxílico o de los grupos aciloxi o dos cualesquiera de los
 radicales R₁, R₂, R₃ y R₄ tomados juntos representan el res-
 to de un grupo carbocíclico o heterocíclico sustituido o no
 sustituido; estando sometida la definición anterior de los
 diversos grupos R, R₁, R₂, R₃ y R₄ a la condición de que cuan-
 do R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, R no es metilo.

30 La definición anterior de los compuestos de esta in-
 vención excluye la 4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina ya que



1 este compuesto es conocido en la bibliografía (J. Chem. Soc.
Perkin Trans. I, 779, 1972). Además, en ese trabajo, los au-
tores llegan a la conclusión de que el compuesto no posee ac-
tividad antialérgica. Sorprendentemente, hemos encontrado
5 que en nuestras manos el compuesto presenta una notable ac-
tividad antialérgica y nuestros resultados preliminares nos
estimulan a creer que los compuestos de fórmula (I) anterio-
res también son activos agentes antialérgicos.

10 El grupo R en los compuestos (I) es un grupo alqui-
lo o arilo. Son ejemplos de grupos alquilo o arilo adecua-
dos los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-buti-
lo, sec-butilo, terc-butilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ci-
cloheptilo y fenilo. Se prefiere un grupo alquilo inferior,
en especial el grupo metilo.

15 Como ejemplos de grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que pueden
estar presentes en los compuestos de esta invención son hi-
drógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-
butilo, terc-butilo, ciclohexilo, metoxi, etoxi, n-propoxi,
isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi; fenilo; ben-
cilo; piridilo y tetrazolilo; flúor, cloro, bromo y yodo;
20 carboxilo, alcóxicarboxilo, aciloximetoxicarbonilo, α -acil-
oxietoxicarbonilo y acetoxi. Además, dos grupos adyacentes
cualesquiera R_1 y R_2 , R_2 y R_3 , R_3 y R_4 tomados juntos, pueden
representar el resto de un radical 1,2-fenileno o de un ani-
llo 1,2-ciclohexileno.

25 Los subgrupos preferidos de compuestos de fórmula (I)
son aquellos donde:

(a) R_4 es halógeno;

(b) R_2 es alquilo inferior, especialmente metilo;



1 (c) R_2 y R_3 son ambos un grupo alquilo inferior, especialmente metilo y

(d) R_3 es alcoxi inferior.

5 Como ejemplos de compuestos específicos de esta invención citaremos los siguientes así como sus sales farmacéuticamente aceptables:

6-bromo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

6-cloro-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

3-(tetrazol-5-il)-4,6,7-trimetilcumarina

10 6-bromo-4-etil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

8-cloro-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4-etil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4-metil-8-nitro-3-(tetrazol-5-il)cumarina

6-metoxi-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

15 6,8-dicloro-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4,6,8-trimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4-n-propil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4,6-dimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4,7-dimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

20 7,8-benzo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4-fenil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

6,7-dietil-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

4,6,7-trimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

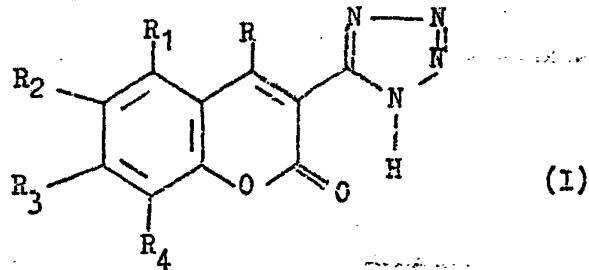
8-bromo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

25 7-metoxi-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina.

Las sales de los compuestos (I) farmacéuticamente aceptables adecuadas en esta invención comprenden las sales metálicas no tóxicas como las de sodio, potasio, aluminio o calcio.



1 Esta invención también proporciona composiciones far-
macéuticas que comprenden uno o más vehículos farmacéutica-
mente aceptables y un compuesto de fórmula (I) o una sal far-
macéuticamente aceptable del mismo:



10 donde R es un grupo alquilo o arilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ son in-
dependientemente hidrógeno o grupos alquilo, alcoxi, arilo,
aralquilo, heterocíclicos, halógeno, ácido carboxílico o sa-
les, ésteres o amidas farmacéuticamente aceptables derivados
de los grupos ácido carboxílico o grupos aciloxi o bien dos
15 cualesquiera de los radicales R₁, R₂, R₃ y R₄ tomados juntos
representan el resto de un grupo carbocíclico o heterocíclico
sustituído o sin sustituir; la definición anterior de los
diversos grupos R, R₁, R₂, R₃ y R₄ está sometida a la condi-
ción de que cuando R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, R no es metilo.

20 Las composiciones de esta invención pueden presentar-
se como polvos microfinos para insuflación, v.g. como toma
por la nariz o en cápsulas de gelatina dura. También pueden
presentarse en combinación con un vehículo líquido estéril
para inyección. Algunos de los compuestos de fórmula (I) son
25 activos cuando se administran por vía oral y en estos casos
las composiciones de la invención pueden adoptar la forma de
tabletas, cápsulas, píldoras o jarabes. De preferencia, las
composiciones de esta invención se presentan en forma de do-
sis unitaria o en una forma en la cual el paciente pueda
30 administrarse a sí mismo una dosis unitaria. Si se desea, pue-



1 de incorporarse una pequeña cantidad de un compuesto bronco-
dilatador, como la isoprenalina, a estas composiciones para
inhibir la respuesta de tos cuando la composición es insufla-
da y para proporcionar un alivio inmediato durante un ataque
5 de asma. La dosis efectiva de compuesto (I) depende del com-
puesto particular elegido, pero generalmente está compren-
dido entre 0,1 mg/kg/día y 100 mg/kg/día.

La identidad exacta del vehículo farmacéutico no es
importante y puede seguirse la práctica farmacéutica habitual.

10 En otro aspecto especial de esta invención, se pro-
porciona una composición farmacéutica constituida por 4-me-
til-3-(tetrazol-5-il)cumarina o una sal farmacéuticamente
aceptable de la misma, junto con uno o más vehículos sólidos,
farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados son
15 las cápsulas de gelatina, la lactosa, el manitol y similares.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse
por un procedimiento que consiste en hacer reaccionar la
3-cianocumarina apropiada con azida amónica. Preferiblemente,
la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte
20 como dimetilformamida, a una temperatura superior a la tempe-
ratura ambiente. También preferiblemente, la azida amónica
se forma in situ, v.g. por reacción de azida sódica con clo-
ruro amónico.

25 El Ejemplo 1 dado a continuación ilustra la prepa-
ración del compuesto conocido 4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumari-
na y se incluye porque su actividad biológica es confirmada
más adelante. Los Ejemplos 2 a 11 ilustran la preparación de
alguno de los compuestos de la invención.



1

EJEMPLO 1

4-Metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

Se añade una solución de 7,94 g (0,043 moles) de 3-ciano-4-metilcumarina en 45 ml de dimetilformamida (DMF) a una mezcla de 2,92 g (0,044 moles) de azida sódica y 2,36 g (0,044 moles) de cloruro amónico y la mezcla agitada se calienta en un baño de vapor durante 24 horas. Después de separar el disolvente a presión reducida, se añaden 100 ml de agua y el sólido se separa por filtración. Por acidulación del filtrado y nuevos extractos acuosos, se obtiene el compuesto del título, p.f. (EtOH) 213-4°C (Encontrado: C, 57,58; H, 3,51; N, 24,41; $C_{11}H_8N_4O_2$ requiere: C, 57,89; H, 3,53; N, 24,55 %).

10

15

EJEMPLO 2

6-Bromo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

Mediante un tratamiento similar de la 6-bromo-3-ciano-4-metilcumarina (p.f. 187-192°C) se obtiene el compuesto tetrazolílico, p.f. (EtOH) 238-9°C. (Encontrado: C, 43,02; H, 2,30; N, 18,24; $C_{11}H_7BrN_4O_2$ requiere: C, 43,27; H, 2,50; N, 18,38 %).

20

EJEMPLO 3

6-Cloro-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

La reacción de 6-cloro-3-ciano-4-metilcumarina con azida amónica como se ha descrito en el Ejemplo 1 forma el producto del título, p.f. (EtOH) 219-223°C. (Encontrado: C, 50,30; H, 2,69; N, 21,33; $C_{11}H_7ClN_4O_2$ requiere: C, 50,04; H, 2,84; N, 21,63 %).

25

30

EJEMPLO 4

3-(Tetrazol-5-il)-4,6,7-trimetilcumarina

Por reacción de 3-ciano-4,6,7-trimetilcumarina (p.f.



1 193°C) con azida amónica como se ha descrito en el Ejemplo 1
se obtiene el derivado 3-tetrazolílico, p.f. (EtOH) 226-228°C.
(Encontrado: C, 60,93; H, 4,72; N, 21,86; $C_{13}H_{12}N_4O_2$ requiere:
re: C, 60,75; H, 4,85; N, 21,87 %).

5 EJEMPLO 5

4,6-Dimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

A una solución de 16,43 g (0,083 moles) de 3-ciano-
4,6-dimetilcumarina en 88 ml de dimetilformamida se añaden
5,69 g de azida sódica y 4,60 g de cloruro amónico. Después
10 de agitar a 100°C durante 29 horas, la mezcla enfriada se
separa del disolvente a presión reducida y el sólido resi-
dual se extrae con agua. Por acidulación de los extractos se
obtiene el derivado tetrazolílico en forma de sólido blanco,
p.f. (EtOH) 206-209°C. (Encontrado: C, 59,25; H, 4,46;
15 N, 22,86; $C_{12}H_{10}N_4O_2$ requiere: C, 59,50; H, 4,16; N, 23,13 %).

EJEMPLO 6

4,7-Dimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

Por un procedimiento análogo al empleado en el Ejem-
plo 5, se convierten 22,71 g (0,114 moles) de 3-ciano-4,7-di-
20 metilcumarina en su derivado tetrazolílico. Tiene un punto
de fusión (EtOH) de 211-214°C. (Encontrado: C, 59,72;
H, 4,51; N, 23,15; $C_{12}H_{10}N_4O_2$ requiere: C, 59,50; H, 4,16;
N, 23,13 %).

EJEMPLO 7

8-Cloro-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

La reacción de azida amónica sobre 8-cloro-3-ciano-
4-metilcumarina en la forma descrita en el Ejemplo 1 da lugar
al producto del título, p.f. (EtOH) 230-232°C. (Encontrado:
25 C, 50,23; H, 3,05; N, 21,55; Cl, 13,22; $C_{11}H_7ClN_4O_2$ requiere:
30



1 C, 50,30; H, 2,69; N, 21,33; Cl, 13,50 %).

EJEMPLO 8

7,8-Benzo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

5 Por reacción de 20 g (0,107 moles) de 7,8-benzo-3-
ciano-4-metilcumarina con azida amónica en dimetilformamida,
como se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtiene el derivado
tetrazolílico en forma de sólido cristalino blanco. Tiene un
punto de fusión (EtOH) de 249-251°C. (Encontrado: C, 63,35;
H, 3,71; N, 19,66; $C_{15}H_{10}N_4O_2$ requiere: C, 64,74; H, 3,62;
10 N, 20,13 %).

EJEMPLO 9

4-Etil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

15 Por un procedimiento similar al descrito en el Ejem-
plo 1; la 3-ciano-4-etilcumarina se convierte en su derivado
tetrazolílico, p.f. (EtOH) 210-212°C. (Encontrado: C, 59,33;
H, 4,29; N, 23,25; $C_{12}H_{10}N_4O_2$ requiere: C, 59,50; H, 4,16;
N, 23,12 %).

EJEMPLO 10

4-n-Propil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

20 Por reacción de 41,67 g (0,196 moles) de 3-ciano-4-
n-propilcumarina con azida amónica como se ha descrito en el
Ejemplo 1 se obtiene el producto del título, p.f. (EtOH) 178-
181°C. (Encontrado: C, 61,03; H, 4,95; N, 22,48; $C_{13}H_{12}N_4O_2$
25 requiere: C, 60,93; H, 4,72; N, 21,86 %).

EJEMPLO 11

4-Fenil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

30 De forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, se
convierten 12 g (0,049 moles) de 3-ciano-4-fenilcumarina en
su derivado tetrazolílico, p.f. (EtOH) 230-232°C (desc.).



1 (Encontrado: C, 66,06; H, 3,74; N, 19,53; $C_{16}H_{10}N_4O_2$ requiere: C, 66,20; H, 3,47; N, 19,30 %).

EJEMPLO 12

5 a) 3-Ciano-6,7-dietil-4-metilcumarina

Una mezcla de 29 g (0,151 moles) de 4,5-dietil-2-hidroxiacetofenona y 24 ml de cianoacetato de etilo se agrega a una solución de 0,70 g de sodio en 200 ml de etanol y la mezcla se mantiene durante 1 hora a la temperatura ambiente.

10 Después de calentar a reflujo durante 3 horas, se enfría la mezcla y el precipitado cristalino blanco se separa por filtración. Por recristalización en etanol se obtiene un material de p.f. 169°C. (Encontrado: C, 74,53; H, 6,37; N, 5,81; $C_{15}H_{15}NO_2$ requiere: C, 74,67; H, 6,27; N, 5,80 %).

15 b) 6,7-Dietil-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina

Empleando el procedimiento indicado en el Ejemplo 5, se convierten 17 g (0,07 moles) de 3-ciano-6,7-dietil-4-metilcumarina en su derivado tetrazolílico, p.f. (EtOH) 202-204°C. (Encontrado: C, 63,28; H, 5,97; N, 19,56; $C_{15}H_{16}N_4O_2$ requiere: C, 63,34; H, 5,67; N, 19,71 %).

20 Resultados biológicos

Todas las cumarinas preparadas en los ejemplos anteriores fueron sometidas a ensayos biológicos. El sistema de ensayo fue el de anafilaxis cutánea pasiva en ratas (AGP) descrito más adelante en (ii).

25 (i) Se cría en ratas un suero conteniendo anticuerpo homocitotrópico termolábil por un método similar al empleado por Mota (I. Mota Immunology 1964, 7, 681).

30 Unas ratas macho de la variedad Wistar de 250-300 g se inyectan intraperitonealmente con 0,5 ml de vacuna Bordatella pertussis (conteniendo 4×10^{10} organismos muer-



OCT. 1974

1 tos por ml) y subcutáneamente con 0,5 ml de una emulsión de
coadyuvante. Las ratas se sangran por punción cardiaca al ca-
bo de 18 días, se reúne la sangre y se separa y el suero se
almacena a -20° y se descongela solamente una vez antes de
5 su empleo.

(ii) El ensayo A.C.P. es similar al descrito por
Ovary y Bier (A. Ovary y O.E. Bier, Proc. Soc. Exp. Biol.
Med. 1952, 81, 584) y Goose y Blair (J. Goose y A.J.M.N.
Blair, Immunology 1969, 16, 769).

10 Se inyectan por vía intradérmica 0,1 ml de cada una
de seis diluciones seriadas al doble del suero en solución
salina al 0,9 %, en puntos separados de la superficie dorsal
afeitada de unas ratas Wistar de 250-350 g. Setenta y dos ho-
ras más tarde los animales son atacados por inyección intra-
venosa de 0,3 ml de ovoalbúmina al 1 % mezclada con 0,1 ml
15 de una solución al 5 % del colorante azul celeste de pontamina
en solución salina isotónica regulada a pH 7,2 con re-
gulador Sorenson (P.B.S.). Las ratas son sacrificadas al ca-
bo de 20 minutos y se mide el diámetro de los cardenales azu-
20 les en los puntos de inyección del anticuerpo. La dilución de
partida del suero se ajusta de manera que no se produzca nin-
guna respuesta, después del ataque, en el punto de inyección
de la dilución máxima y una respuesta máxima a la dilución
mínima. Típicamente, se emplean seis diluciones seriadas al
25 doble del suero desde 1/4 hasta 1/128.

En los compuestos se estudia su capacidad para redu-
cir el diámetro de los cardenales en los puntos de inyección
de las diluciones de anticuerpo que sobre todos los controles
presentan una respuesta inferior a la máxima. Se administran



1 a las ratas unas ciertas cantidades de los compuestos, cada
 cantidad a un grupo experimental de 6 animales, en un tiempo
 especificado antes del ataque intravenoso con ovalbúmina.
 Los diámetros de los cardenales azules que se desarrollan en
 5 los grupos experimentales de animales se comparan con los de
 un grupo de control de 6 animales tratados de la misma mane-
 ra que el grupo experimental pero que no han recibido el com-
 puesto bajo ensayo.

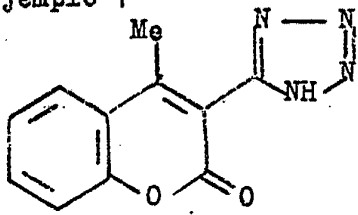
$$\% \text{ de inhibición de la A.C.P.} = 100 \left(1 - \frac{a}{b} \right)$$

10 a = La media de la suma de los diámetros de los cardenales
 producidos en el grupo experimental de animales en aque-
 llos puntos de anticuerpo donde todo el grupo de control
 de animales da una respuesta inferior a la máxima.

15 b = La media de la suma de los diámetros de los cardenales
 producidos en el grupo de control de animales en aquellos
 puntos de anticuerpo donde todos los animales dan una res-
 puesta inferior a la máxima.

20 El método preferido de administración es una solución
 del compuesto de ensayo disuelto en solución reguladora a
 pH 7,2 y neutralizada con bicarbonato sódico.

Resultados biológicos

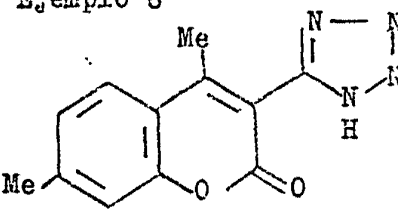
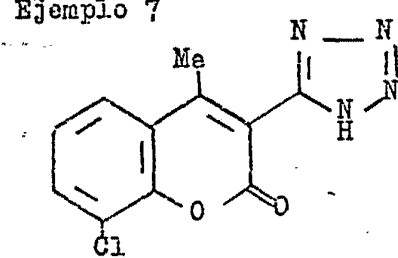
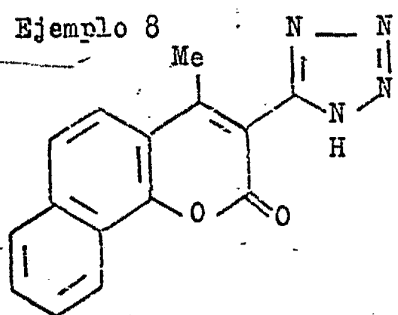
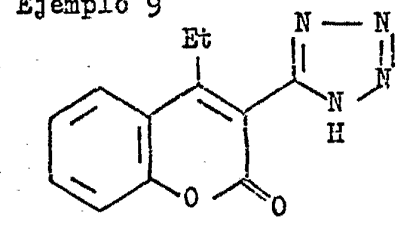
	Dosis, (mg/kg)	Tiempo (min)	% de inhibi- ción de la res- puesta ACP en ratas
Ejemplo 1 	25	0	26
	100	0	46
	25	60	38
	100	60	48



		Dosis (mg/kg)	Tiempo (min.)	% de inhibición de la respuesta ACP en ratas.
1				
	Ejemplo 2			
5		25	0	24
		100	0	43
		25	60	36
		100	60	44
10	Ejemplo 3			
		25	0	21
		100	0	27
		25	60	28
		100	60	35
15	Ejemplo 4			
		25	0	22
		100	0	34
		25	30	47
		100	30	70
20				
	Ejemplo 5			
		25	0	35
		100	0	70
		25	60	32
25		100	60	19
30				



1
5
10
15
20
25
30

		Dosis (mg/kg)	Tiempo (min.)	% de inhibición de la respuesta ACP en ratas
	Ejemplo 6			
		25	0	31
		100	0	67
		25	30	42
		100	30	45
	Ejemplo 7			
		25	0	62
		100	0	71
		25	30	19
		100	30	26
	Ejemplo 8			
		25	0	16
		100	0	21
		25	60	20
		100	60	30
	Ejemplo 9			
		25	0	33
		100	0	11
		25	30	19
		100	30	70



1

5

10

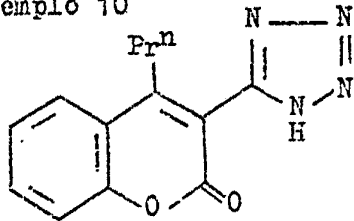
15

20

25

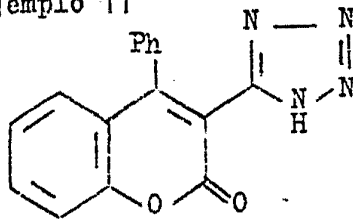
30

Ejemplo 10



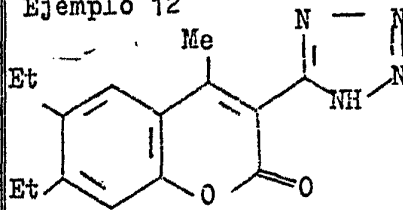
Dosis (mg/kg)	Tiempo (min.)	% de inhibición de la respuesta AGP en ratas
25	0	-11
100	0	- 1
25	30	-12
100	30	45

Ejemplo 11



25	0	-12
100	0	- 2
25	30	-10
100	30	14

Ejemplo 12

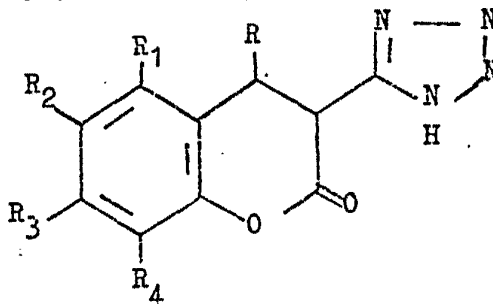


25	10	- 6
100	10	- 1
25	60	10
100	60	42

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de cumarina de fórmula (I):

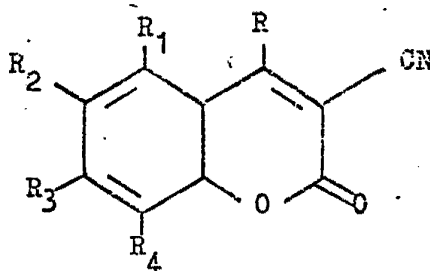


(I)

Handwritten signature



1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R es
 un grupo alquilo o arilo; R₁, R₂, R₃ y R₄ son iguales o di-
 ferentes y cada uno de ellos es hidrógeno o un grupo alquilo,
 alcoxi, arilo, aralquilo, heterocíclico, halógeno o ácido car-
 5 boxílico o una sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable,
 derivados de un grupo ácido carboxílico, o un grupo aciloxi
 o bien dos cualesquiera de los radicales R₁, R₂, R₃ y R₄ to-
 mados juntos representan el resto de un grupo carbocíclico o
 heterocíclico sustituido o no sustituido; con la condición
 10 de que cuando R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H, entonces R no es metilo;
 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto
 de fórmula:



15 con azida amónica.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
 20 de R es un grupo alquilo inferior.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-
 de R es un grupo metilo.

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
 dicaciones 1 a 3, donde R₄ es halógeno.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
 25 dicaciones 1 a 3, donde R₂ es un grupo alquilo inferior.

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-
 dicaciones 1 a 3, donde R₂ y R₃ son ambos grupos alquilo in-
 ferior.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Rei-
 30 vindicaciones 1 a 3, donde R₃ es un grupo alcoxi inferior.



1 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de un compuesto seleccionado entre:

- 6-bromo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 6-cloro-4-metil-4-(tetrazol-5-il)cumarina
- 5 3-(tetrazol-5-il)-4,6,7-trimetilcumarina
- 6-bromo-4-etil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 8-cloro-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 4-etil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 4-metil-8-nitro-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 10 6-metoxi-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 6,8-dicloro-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 4,6,8-trimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 4-n-propil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 4,6-dimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 15 4,7-dimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 7,8-benzo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 4-fenil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 6,7-dietil-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 4,6,7-trimetil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 20 8-bromo-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina
- 7-metoxi-4-metil-3-(tetrazol-5-il)cumarina.

25 9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE CUMA-
RINA.



OCT. 1974

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de dieciocho páginas
mecanografiadas.

Madrid, 10 de Octubre de 1.974

5 BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30