



MNL
ESPAÑA

10	ES	11	457096	10	A1
		21			
		23	FECHA DE PRESENTACION		
			22 de MARZO 1.977		

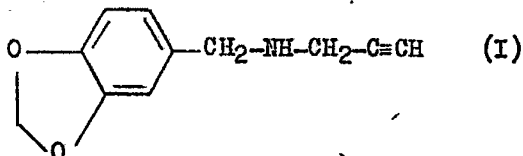
PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	62	FECHA	33	PAIS
	51	NUMERO			
		11709	23 MARZO 1.976		INGLATERRA
47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//B61K		
54	TITULO DE LA INVENCION				
	"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA N-PROPARGIL-PIPERONILAMINA".				
71	SOLICITANTE (S)				
	LABORATOIRE L.LAFON				
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE				
	1 Rue Georges Médéric, 94700 MAISONS ALFORT (Francia)				
72	INVENTOR (ES)				
	LOUIS LAFON, de nacionalidad francesa.				
73	TITULAR (ES)				
	LABORATOIRE L. LAFON				
74	REPRESENTANTE				
	D.BERNARDO UNGRIA GOIBURU.				

1 La presente invención se refiere al procedimiento
de preparación de la N-propargil-piperonilamina y sus sales
de adición. La invención se refiere igualmente a la aplica-
ción terapéutica de estos productos principalmente como agen-
5 tes activos sobre el sistema nervioso central, por una parte,
y como agentes activos sobre el sistema cardiovascular, por
otra parte.

Los nuevos productos de acuerdo con el invento se
encuentran seleccionados entre el conjunto constituido por:

10 a) la N-propargil-piperonilamina de fórmula desarro-
llada:



15 y

b) sus sales de adición.

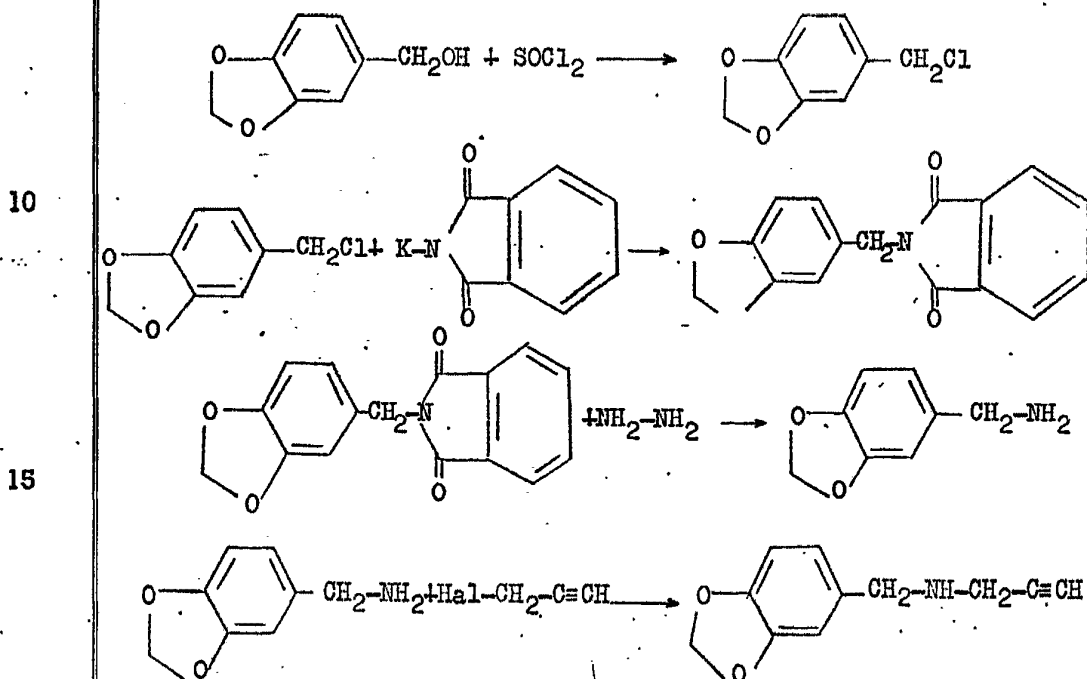
Por sus sales de adición, se entienden las sales de
adición de ácidos obtenidos por reacción de la base libre
con un ácido mineral u orgánico. Entre los ácidos utiliza-
20 bles para preparar las sales de adición de ácidos, se pueden
mencionar principalmente los ácidos clorhídrico, bromhídrico,
sulfúrico, fosfórico, nítrico, fórmico, acético, oxálico,
fumárico, maléico, málico, cítrico, tártrico, ascórbico,
glutámico, aspártico, metanosulfónico, p-toluensulfónico,
25 succínico.

El producto de fórmula I puede prepararse de acuerdo
con un método conocido en sí por aplicación de mecanismos
reaccionales clásicos. El procedimiento preconizado de acuer-
do con el invento consiste en hacer reaccionar la 3,4-metilen-
30 dioxi-bencilamina con un halogenuro de propargilo de fórmula

1 Hal-CH₂-C ≡ CH donde Hal es I, Br, Cl, F, siendo el bromo el
átomo de halógeno preferido, y luego en transformar, si es
necesario, la base así obtenida en sal de adición.

5 En el diagrama I dado a continuación, se ha resumido
la síntesis total del producto de fórmula I

DIAGRAMA I



donde Hal representa un átomo de halógeno (I, Br, Cl o F,
siendo el halógeno preferido el bromo).

25 De acuerdo con el invento se propone una composición
terapéutica que incluye en asociación con un excipiente fi-
siológicamente aceptable, una cantidad farmacéuticamente ac-
tiva de por lo menos un compuesto seleccionado entre el con-
junto constituido por la N-propargil-piperonilamina y sus
sales no tóxicas.

Ejemplo

a) Cloruro de 3,4-metilendioxi-bencilo.

30 Se hace fluir sobre 65,6 g (0,431 moles) de alcohol
3,4-metilendioxi-bencílico 153,9 g (1,29 moles) de cloruro

1 de tionilo. Se agita durante 90 mn a temperatura ambiente
(15-25°C) y luego se evapora el cloruro de tionilo en exceso.
Se toma de nuevo el residuo mediante dimetilformamida (DMF),
5 luego se evapora la dimetilformamida. Por último se toma el
residuo mediante 500 ml de DMF (no es necesario aislar el
cloruro de 3,4-metilendioxi-bencilo así obtenido).

b) Ftalimida de 3,4-metilendioxi-bencilo

10 Se añade a la solución de cloruro de 3,4-metilendioxi-
bencilo en la DMF obtenida en a), 88 g (0,474 moles) de fta-
limida de potasio y se calienta durante una hora a reflujo.
Se enfria, se filtra el insoluble que se lava con agua des-
tilada. A continuación se seca el insoluble y se verifica que
se trata de ftalimida de 3,4-metilendioxi-bencilo.

15 c) Clorhidrato de 3,4-metilendioxi-bencilamina

Se disuelve el derivado ftalimida obtenido en b) en
900 ml de etanol al 95%. Se añaden 24,2 g de hidrazina hi-
dratada. Se lleva a reflujo 2 horas. Se enfria. Se acidifi-
ca mediante HCl concentrado. Se filtra el insoluble que se
lava 4 veces con 30 ml de etanol al 95%. Se evapora el fil-
20 trado a sequedad, se toma de nuevo mediante agua destilada,
se filtra un insoluble. Se neutraliza la fase acuosa median-
te lejía de sosa hasta un pH de 11. Se extracta mediante
éter. Se seca el éter sobre MgSO₄ en presencia de negro 3 SA.
Se filtra. Se precipita el clorhidrato mediante gas clorhí-
25 drico. Se obtienen 26 g de clorhidrato de 3,4-metilendioxi-
bencilamina.

Rendimiento = 32%

Análisis { % Cl⁻ medido = 18,85%
 { % Cl⁻ teórico = 18,93%

30 d) Clorhidrato de N-propargil-3,4-metilendioxi-bencilamina.

1 (otra nomenclatura: clorhidrato de N-propargil-piperonilamina)
No. de código CRL 40 273.

5 Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla constituida por 20,8 g (0,138 moles) de 3,4-metilendioxi-bencilamina base (aislada a partir del clorhidrato obtenido anteriormente), mediante 8,21 g (0,069 moles) de bromuro de propargilo, mediante 100 ml de etanol y 100 ml de piridina. Se enfria, se filtra el insoluble, se evapora el filtrado que se toma de nuevo mediante 100 ml de agua destilada. Se extrae
10 ta mediante éter que se seca sobre $MgSO_4$ en presencia de negro de carbono (negro 3 SA). Se filtra, se precipita el clorhidrato por barboteo de HCl gas y se recristaliza el clorhidrato en la mezcla acetona-etanol (50:50). Se obtienen 5 g de CRL 40 273.

15

Rendimiento = 33%

F = 200-210°C

Análisis { % Cl⁻ medido : 15,93%
 { % Cl⁻ teórico : 15,74%

20

La pureza se controla por cromatografia sobre capa delgada [eluyente: acetona:metanol (50:50) v/v; placa: gel de sílice (Merk F 254; revelación: U.V. + Draggendorf]₇.

A continuación se han resumido los ensayos farmacológicos realizados con el CRL 40 273.

A - Toxicidad

25

En el ratón por via intravenosa, la DL-50 del CRL 40 273 es de 178 mg/kg y la DL-0 (dosis máxima no mortal) es de 160 mg/kg.

B - Acción anorexigena

30

Unos lotes de 8 ratas en ayunas desde hace 48 horas reciben por vía gástrica, en el instante T = 0, agua o una

1 solución acuosa de CRL 40 273 (el lote testigo recibe 5 ml/
kg, los demás lotes reciben respectivamente 32 mg/kg y 128
mg/kg de CRL 40 273 en solución acuosa, bajo un volumen de
5 ml/kg).

5 Se observa el porcentaje de consumo medio de alimen-
to y agua hasta el momento T + 24 h, con relación al lote
testigo. Se observa igualmente el peso medio de los animales
en el momento T + 24 h. Se producen las observaciones consig-
nadas en la Tabla I en cuanto a que el CRL 40 273 a dosis de
10 128 mg/kg ejerce un efecto anoréxico neto y por una duración
superior a las 24 horas.

15 Se observa igualmente que el efecto anoréxico del
CRL 40 273 es aproximado al del de una sustancia de refe-
rencia, la fenfluramina [que tiene por nomenclatura siste-
mática: N-etil- α -metil-m-(trifluormetil)fenetilamina] a
la dosis de 10 mg/kg.

T A B L A I

Producto	Dosis	Peso medio de las ratas		Porcentaje de consumo Alimento				
		T=0	T+24h	T+1h	T+3h	T+5h	T+7h	T+24h
Agua	5 ml/kg	244 g	257 g	100%	100%	100%	100%	100%
CRL	32 mg/kg	243 g	260 g	82%	89%	100%	98%	99%
	128 mg/kg	240 g	227 g	35%	37%	33%	36%	30%

	Porcentaje de consumo Agua		
	T+5h	T+7h	T+24h
	100%	100%	100%
	132%	135%	94%
	63%	65%	39%

30

1 C - Acción sobre el sistema nervioso central

5 En los ensayos dados a continuación el CRL 40 273 ha sido administrado por vía intraperitoneal en suspensión en una solución acuosa de goma arábiga en un volumen de 20 ml/kg en el ratón y de 5 ml/kg en la rata.

1) Interacción con la apomorfina

El CRL 40 273 no modifica el comportamiento estereotipado inducido por inyección sub-cutánea de apomorfina (0,5 mg/kg) en la rata.

10 2) Interacción con la anfetamina

Unos lotes de 6 ratas reciben una inyección intraperitoneal de 2 mg/kg de anfetamina 30 minutos después de la administración de CRL 40 273. Se observa que:

15 a) a dosis de 4 mg/kg, 16 mg/kg y 64 mg/kg el CRL 40 273 aumenta la duración y la intensidad de las estereotipias anfetámicas, y

b) el aumento de la duración y de la intensidad de las estereotipias anfetamínicas es mucho más importante a la dosis de 16 mg/kg de CRL 40 273 que a las dosis de 4 mg/kg y 64 mg/kg.

20 3) Interacción con la reserpina.

25 Cuatro horas después de la administración por vía intraperitoneal de 2,5 mg/kg de reserpina de los lotes de 6 ratones reciben el CRL 40 273, se observa que:

a) con respecto a la temperatura, a la dosis de 32 mg/kg el CRL 40 273 se opone parcialmente a la hipotermia reserpínica,

30 b) con respecto a la ptosis, el CRL 40 273 a fuertes dosis disminuye la intensidad de la ptosis palpebral provocada por la reserpina.

1 4) Interacción con la oxotremorina

Treinta minutos después de la inyección por vía intraperitoneal a unos lotes de ratones de 0,5 mg/kg de oxotremorina, se administra el CRL 40 273; se observa que:

- 5 a) este producto a partir de la dosis de 8 mg/kg se opone a la acción hipotermizante de la oxotremorina,
- b) no modifica la intensidad de los temblores provocados por la oxotremorina, y
- 10 c) no modifica los fenómenos de estimulación colinérgicos periféricos (salivación, lacrimación, defecación).

5) Acción sobre el ensayo de cuatro placas, la tracción y el electrochoc.

15 El CRL administrado a lotes de 10 ratones sensibles (EVIC CEBA), treinta minutos antes de la prueba, no trae consigo aumento del número de pasos corregidos, no provoca incapacidad mayor y no modifica los efectos convulsivos del electrochoc.

20 6) Acción sobre la motilidad

a) motilidad espontánea

25 Los ratones reciben el CRL 40 273, 30 minutos antes de ser colocados en los actímetros donde se registra su motilidad durante 30 minutos (6 ratones por dosis, 12 testigos). Por debajo de 32 mg/kg el CRL no tiene efecto sobre la actividad locomotriz espontánea del ratón. Es a partir de la dosis de 32 mg/kg cuando aparece la hipomotilidad; a dosis de 128 mg/kg la hipomotilidad es

30 importante.

1

b) motilidad reducida por habituación al recinto (motilidad residual)

5

Después de 18 horas de estancia en los actímetros los ratones (6 por dosis, 12 testigos) reciben el CRL 40 273 y son en seguida vueltos a colocar en sus recintos, y media hora después se presenta la presencia de la motilidad que continua durante 30 mn. A dosis de 0,5 mg/kg y 1 mg/kg de CRL 40273 se observa, una renovación de la actividad en el ratón habituado a su recinto..

10

c) motilidad reducida por agresión hipóxica.

15

30 minutos después de la administración de CRL 40 273 los ratones (10 por dosis, 20 testigos) son sometidos a una anoxia hipobara (depresión de 600 mm Hg en 90 segundos, distensión de 45 segundos) luego se colocan en los actímetros donde se observa su motilidad durante 10 minutos. Se observa que el CRL 40 273 no provoca mejora de la recuperación motriz en el ratón cuya motilidad se ha deprimido por anoxia hipobara.

20

7) Acción sobre la agresividad intergrupos.

25

Después de tres semanas de estancia en cada una de las mitades de una jaula separada por un tabique opaco, unos grupos de tres ratones reciben el CRL 40 273 treinta minutos antes de ser colocados en presencia por la retirada del tabique, luego se anota el número de peleas que se producen en el transcurso de los 15 minutos siguientes. Se observa que:

30

- a) a las dosis de 0,5 mg/kg, 1mg/kg y 2 mg/kg, el CRL 40 273 disminuye moderadamente la agresividad;
- b) a la dosis de 4 mg/kg y (en un grado menor) a la

1

dosis de 8 mg/kg los resultados se inscriben mal en la progresión de la acción antiagresiva del CRL 40 273; y

5

c) a dosis de 16 mg/kg, 32mg/kg y 64 mg/kg, el CRL 40 273 inhibe totalmente el comportamiento agresivo.

10

Por el conjunto de ensayos sobre el SNC se deduce que el CRL 40 273 es una sustancia que actúa sobre el sistema nervioso central, y que es útil tanto como agente anoréxico para disminuir el apetito. Junto con la propiedad de ser anorexígeno, el CRL 40 273 presenta:

15

- por una parte, el perfil de un anti-depresor débil (caracterizado por la midriasis, por el antagonismo respecto a la reserpina y la oxotremorina, y por la potencialización de las estereotipias anfetamínicas) y

20

- por otra parte, una actividad depresiva de la agresividad intergrupos en el ratón a dosis que no producen depresión de la motilidad pero que provocan paradójicamente un aumento de la reacción de agresividad hacia un objeto manipulado por el experimentador.

25

En lo que se refiere a la cuestión de la agresividad, se presume que el CRL 40 273 disminuye una cierta forma de agresividad que desarrollaría en ausencia de estímulo y que trae consigo un aumento de la agresividad "reaccional" que solo se produciría como consecuencia de una agresión primaria.

30

D - Acción cardiovascular

El estudio de la acción cardiovascular ha sido llevado a cabo en la rata y en el perro. La misma se ha completado por la investigación de eventuales interacciones, con

1 sustancias sobre el SNC, en lo que se refiere a las propiedades hipotensoras.

1) Ensayos sobre la rata

5 En la rata despertada espontáneamente hipertensa, el CRL 40 273, administrado por vía bucal, tiene una acción hipotensora a partir de la dosis de 16 mg/kg. Se observa en efecto que:

- 10 a) por debajo de esta dosis y, en particular, a la dosis de 5 mg/kg (5 animales), la presión arterial (150 mm Hg) y la frecuencia cardiaca (430 latidos/mn) no se modifican durante la duración de la experiencia (6 h);
- 15 b) a dosis de 16 mg/kg (9 animales), la presión arterial comienza a disminuir 2 h después de la administración del CRL 40 273 para llegar a su nivel mínimo (-16%, disminución estadísticamente significativa) 4 h después de la administración, y se mantiene a este nivel durante las 3 h que siguen, y la frecuencia cardiaca disminuye (-12%, disminución estadísticamente significativa) y que
- 20 no sube en las 6 h que siguen;
- 25 c) a dosis de 32 mg/kg (6 animales), la presión arterial disminuye inmediatamente después de la administración para llegar a su nivel mínimo (-18%, disminución estadísticamente significativa) 4 h después de la mencionada administración y se mantiene a este nivel durante las 2 h que siguen, y la frecuencia cardiaca disminuye inmediatamente después de la administración para llegar a su
- 30 nivel mínimo (-16%, disminución estadísticamente

1 significativa) después de 1 h, donde se mantiene durante 1-h antes de volver a subir progresivamente.

2) Ensayos en el perro

5 En el perro anestesiado con Nembutal, el CRL 40 273, administrado por vía intravenosa a dosis de 2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg y 16 mg/kg, no presenta acción cardiovascular clara, a excepción, sin embargo, de un aumento del caudal de la arteria femoral a partir de la dosis de 4 mg/kg.

10 3) Interacción con otras sustancias que actúan sobre el SNC

Los dos tipos de ensayos precedentes que muestran que el CRL 40 273 es un agente de tipo antihipertensor, ensayos complementarios han sido llevados a cabo con agentes depresores y agentes neurolépticos.

15 a) Interacción con depresores

En la rata, se observa después de la administración por vía intraperitoneal que el CRL 40 273 potencializa la incoordinación motriz inducida por el Diazepam y el etanol, mientras que los efectos miorelajantes de estas sustancias se agravan poco.

20 b) Interacción con neurolépticos

25 Se observa en la rata, después de administración intraperitoneal que el efecto hipotensor del CRL 40 273 parece potencializarse por la Levomepromazina, que la acción simultánea del CRL 40 273 y de la Clorpromazina parece prolongar la hipotensión motivada por la clorpromazina sin no obstante llegar a cifras más bajas que las obtenidas con la Clorpromazina sola y que la asociación

30

1

del CRL 40 273 con el Haloperidol queda sin efecto sobre la presión arterial y baja ligeramente la frecuencia cardiaca.

E - Conclusiones e Indicaciones

5

El conjunto de los ensayos resumidos anteriormente muestra que el CRL 40 273, que presenta tres tipos de acciones diferentes, a saber una acción anorexígena, una acción particular sobre el SNC y una acción hipotensora, puede utilizarse como medicamento para tres indicaciones distintas: disminución del apetito, tratamiento antifatiga y tratamiento de la agresividad.

10

En el hombre, el CRL 40273 ha dado buenos resultados como medicamento antifatiga y anti-agresivo, después de la administración por vía inyectable y por vía oral. Principalmente ha sido empleado en forma de ampollas inyectables que incluyen cada una 40 mg de principio activo en solución en un soluto isotónico, a razón de 2 a 3 ampollas por día, y en forma de comprimidos que incluyen cada uno 100 mg de principio activo, a razón de 1 a 2 comprimidos por día.

15

20

A continuación se dan algunas observaciones clínicas.

OBSERVACION A

25

El señor B...Ali de 28 años de edad, con residencia en Francia desde hace 6 años, de profesión peón y soltero, se presenta en el servicio de urgencias del hospital X... para ser hospitalizado. Este enfermo se presenta como muy reivindicativo y, tras una calma aparente, se oculta una fuerte agresividad. El interrogatorio revela que, desde hace dos años, ha sido hospitalizado cerca de 10 veces en el hospital psiquiátrico de Z...

30

El examen clínico del enfermo y particularmente el

1 examen neurológico es estrictamente normal. El único signo funcional es un leve vértigo que el enfermo describe con vehemencia. Pulso = 84 pulsaciones/mn y tensión arterial (TA) = 12/7 cm Hg.

5 En resumidas cuentas, se trata de manifestaciones de tipo hipocondriaco. A medida que pasa el tiempo, las reivindicaciones del enfermo referentes a su estado aumentan al igual que se desprende una agresividad evidente. El enfermo profiere amenazas e insultos con respecto al personal médico.

10 Recibe no sin protestas una inyección IM de CRL 40 273 y se anotan las reacciones siguientes:

1) 15 minutos después de la inyección

- el paciente de entrada se muestra sosegado y felicita al facultativo,

15 - ¿ Se trata de una "calma placebo" o de un efecto real del medicamento?

- no existe modificación de la vigilancia,

- pulso y TA inalterados.

2) 30 minutos después de la inyección

20 - el paciente ha perdido realmente toda agresividad,

- pulso, TA y vigilancia son normales.

25 3) Un ECG realizado una hora después de la inyección no muestra anomalías, alteraciones del ritmo, ni alteraciones de depolarización ni de repolarización. Pulso y TA permanecen inalterados.

El enfermo es dado de alta con un tratamiento a base de tranquilizantes suaves y solicita ser visto de nuevo en consulta especializada.

OBSERVACION B

30 El señor C...René, de 29 años, soltero, llega a las

1 dependencias de urgencia del hospital X...llevado por un grupo de amigos. Se aprecia que se trata de un epiléptico desde hace 5 años post-traumático.

5 El examen clínico revela un pulso de 82 pulsaciones /mn, una TA = 13/8 cmHg, una agitación psicomotriz evidente (+++) y una agresividad hacia los amigos y personal sanitario.

10 El paciente acepta sin problemas una ampolla de IM de CRL 40 273. Tras su agitación se aprecia una nota depresiva en lo concerniente a su enfermedad - ha sido tratado con GARDENAL (50 mg por la mañana, 100 mg por la tarde). La última crisis se remonta a tres semanas.

1) Se nota 15 minutos después de la inyección

- 15 - una sedación de la agitación psicomotriz,
- el enfermo se sienta en el borde de la cama y ha perdido manifiestamente todo síntoma psicomotor,
- de un estado de verborrea, el enfermo se vuelve a un estado de mutismo,
- de agitado, el enfermo se hace apragmático, somnoliento,
20 - pulso y TA permanecen idénticos.

2) Se observa 30 minutos después de la inyección

- 25 - la vigilancia es de nuevo normal,
- pérdida casi total de la agresividad pero sin embargo rechaza la hospitalización,
- ECG = ninguna anomalía observada.

3) Una hora más tarde

- el pulso = 82 pulsaciones/mn y la TA = 13/8 cmHg,
- el enfermo hace su autocrítica, sale satisfecho y solicita volver a consulta de neurología.

30 OBSERVACION C

1 El señor B...Philippe, soltero, llega a las dependencias de urgencia del hospital X..., llevado por la policía después de una caída en la vía pública, 35 años de edad.

A la llegada, el examen clínico revela:

- 5
- ausencia de impregnación enólica,
 - un coma tranquilo de grado 1,
 - baba en los labios,
 - un pulso de 80 pulsaciones/mn y TA = 14/8 cmHg,
 - antecedentes de crisis de coma, primera crisis hace 11 años

10 El enfermo es conducido a cirugía para examen de rayos X de rodillas pues se le han observado equimosis.

15 Treinta minutos más tarde, el enfermo vuelve a las dependencias de urgencia del mismo, consciente y visiblemente muy agitado. Profiere amenazas, coge el teléfono que quiere arrancar y romper. Manifiesta una agresividad evidente con respecto al personal que lo cuida.

Se inmoviliza al paciente y se le administra una inyección IM de CRL 40 273.

1) Se nota 5 minutos después de la inyección

- 20
- una disminución de la vigilancia, el enfermo está obsesionado y pronuncia frases incoherentes,
 - el pulso baja a = 64 pulsaciones/mn, la TA = 14/8 cmHg.

2) Al cabo de 20 minutos después de la inyección

- 25
- el enfermo se encuentra de nuevo consciente y está preso de un verdadero arranque delirante, y se toma por un agente secreto canadiense,
 - hilaridad intensa,
 - pulso y TA inalterados,
 - un ECG realizado no muestra anomalía alguna.

30 3) Al cabo de 1 hora

1 - agitación psicomotriz se ha iniciado de nuevo pero sin agresividad.

OBSERVACION D

5 La señora L...Martine, de 56 años, menopáusica desde hace 4 años, casada y madre de dos niños, llega al servicio de urgencia del hospital, llevada por la policía en un estado de agitación maniaca. Por toda evidencia, esta enferma presenta una agitación psicomotriz; da alaridos, quiere romperlo todo y coge una silla para romper el material de la sala. Es acatisica. Da las gracias al personal facultativo y vocifera contra su familia.

15 Todo examen clínico es prácticamente imposible y, en una primera etapa, se aísla a la enferma, su agitación aumenta y se hace agresiva con respecto al personal del hospital.

Después de resistirse, la enferma recibe una inyección IM de CRL 40 273.

20 1) se observa 15 minutos después de la inyección
- a la agitación sucede una crisis de lloros,
- más alaridos,
- pulso = 72 pulsaciones/mn y TA = 11/7 cmHg.

La enferma se sienta en el borde de la cama y parece pensar en otra cosa. Se observa un apragmatismo total.

25 2) 30 minutos después de la inyección

Se observa que en esta fase de apragmatismo sucede una euforia, crisis de risa y puerilismo.

La vigilancia es normal, la agitación psicomotriz nula. Pulso y TA permanecen inalterados.

30 La auscultación cardiaca no permite anotar ninguna alteración del ritmo ni de extrasístoles.

1 3) 1 hora después de la inyección.

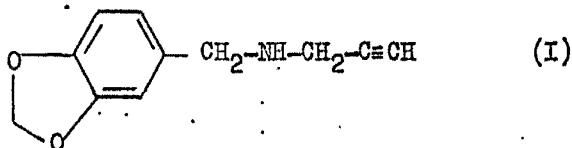
La enferma se relaja, se calma, se serena, habla con humor, un humor infantil, y acepta su hospitalización.

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

REIVINDICACIONES

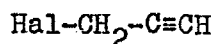
1. Procedimiento de preparación de la N-propargil-piperonilamina de fórmula:

10



15

y de sus sales de adición, caracterizado porque se hace reaccionar la 3,4-metilendioxi-bencilamina con un halogenuro de propargilo de fórmula:



donde Hal representa I, Br, Cl, F; y porque si es necesario, se transforma la base así obtenida en sal de adición de ácido.

20

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Hal representa el átomo de bromo.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LA N-PROPARGIL-PIPERONILAMINA.**

25

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

30

Madrid, 22 Marzo 1.977
BERNARDO UNGRIA
P. R.