



271999

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

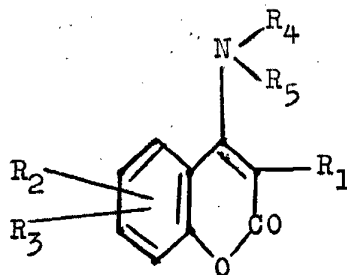
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CUMARINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., con domicilio en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de cumarina que son utilizables en particular, como medicamentos y como productos intermedios para la preparación de éstos.

5. Los derivados de cumarina de la fórmula general I



(I)



1999

en que

- $R_1$  significa un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo que puede estar substituído en el núcleo fenílico por átomos de halógeno,
5.  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo de alquilo o alcoxi inferior,
- $R_4$  significa hidrógeno o un radical correspondiente a la definición dada para  $R_1$ , o un grupo dialquilaminoalquilenos inferior con 2 a 4 átomos
10. de carbono en el grupo alquilenos, y
- $R_5$  significa hidrógeno o un grupo de alquilo inferior que puede estar unido directamente con un grupo alquilo  $R_4$ ,

- no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto de manera sorprendente, estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, en particular actividad analgésica, antiflogística y antipirética. Son aptos, por ejemplo, para aliviar el dolor y para tratar las enfermedades reumáticas, a cuyo fin se pueden administrar por vía bucal o también
15. parenteral.
- 20.

- En los compuestos de la fórmula general I  $R_1$  está materializado, por ejemplo, por un radical alquilo como por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, butilo secundario, butilo terciario, n-amilo, iso-amilo o n-hexilo; por un radical aromático, como por ejemplo el radical fenilo, m-clorofenilo, p-clorofenilo, m-fluorofenilo, p-fluorofenilo o p-bromofenilo; o por un radical aralifático, como por ejemplo el radical bencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, beta-fenil-etilo o gamma-fenil-propilo.
- 25.
- 30.

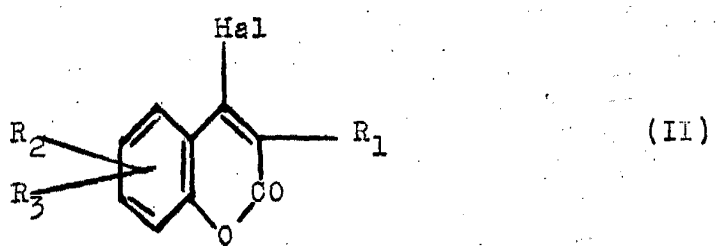
271999



Como substituyentes cíclicos R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, entran en consideración, por ejemplo, átomos de cloro, bromo o flúor, radicales metilo, etilo o isopropilo, radicales metoxi, etoxi, n-propoxi y n-butoxi.

5. Representantes de los radicales R<sub>4</sub> son además de hidrógeno los radicales mencionados como ejemplos de R<sub>1</sub>. Si R<sub>4</sub> tiene el significado de un grupo dialquilamino alquilenos con 2 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilenos, los substituyentes, alquilo pueden estar materializados, verbigracia, por radicales metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, butilo secundario, n-amilo, iso-amilo, n-hexilo y alfa,beta-dimetil-butilo. Representantes de R<sub>5</sub> son, por ejemplo, hidrógeno y el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e iso-butilo, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> pueden significar además, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, por ejemplo el radical etilenimino, pirrolidilo-(1), piperidino, hexametenimino o heptametenimino.

20. Para la preparación de compuestos de la fórmula general I se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



25. con compuestos de la fórmula general III



30. en cuyas fórmulas Hal significa cloro o bromo, y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>,

271999



R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado que se ha expresado antes.

Si se desea, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, siempre que posean un radical básico R<sub>4</sub>, se transforman en sus sales monoácidas con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ácidos apropiados para la formación de

5. las sales son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido maleico,
10. el ácido fumático, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido ftálico, el ácido salicílico y el ácido mandélico.

La reacción de los compuestos de la fórmula general II con aminas de la fórmula general III se efectúan a temperaturas alrededor de 10 a 250°, en presencia o ausencia de disolventes o diluentes, como por ejemplo el dioxano el etanol, el benceno o el fenol, así como de catalizadores como por ejemplo el polvo de cobre, el yoduro sódico o el yoduro potásico. Según la temperatura necesaria para la reacción

15. y el punto de ebullición de la amina que se hace reaccionar y del disolvente eventual, los componentes de la reacción se hacen reaccionar si es preciso en un sistema cerrado. Para fijar el ácido halogenhídrico que se desprende sirve convenientemente un exceso de la amina que se hace reaccionar.
- 20.

25. Los ejemplos que siguen tienen por objeto aclarar con mayor detalle la preparación según este invento de los nuevos compuestos de la fórmula general I. En estos ejemplos las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las
30. temperaturas están registradas en grados Celsius.



EJEMPLO 1

5. Se calienta a 120°, durante 9 horas, 20 partes de 3-butil-4-cloro-cumarina en un recipiente de presión, junto con 120 partes de dimetilamina absoluta atenuada al 50%. Después de evaporar el disolvente, se recoge en éter el residuo, se lava la solución etérea por dos veces con agua se la seca y se la concentra en vacío. La 3-butil-4-dimetil amino-cumarina cristaliza en éter absoluto formando láminas con punto de fusión en 58-60°.

10. Análogamente se obtiene la 3-fenil-4-dietilamino-cumarina, de punto de fusión 168-169° (en metanol).

EJEMPLO 2.

15. Se calienta a 120° en el recipiente de presión, durante 7 horas, 12 partes de 3-fenil-4-cloro-cumarina junto con una mezcla de 6 partes de amoníaco líquido y 34 partes de etanol anhidro. Después de enfriar y evaporar el amoníaco y el disolvente, se extrae el residuo con cloroformo, se filtra el extracto clorofórmico, se le lava con agua y se le seca sobre sulfato sódico. Se elimina el cloroformo y el residuo cristaliza en metanol. La 3-fenil-4-amino-cumarina se separa en forma de cristales ligeramente amarillentos, con punto de fusión en 211°.

20. Análogamente se obtiene la 3-butil-4-amino-cumarina, de punto de fusión 175-178°(en éster acético).

25. EJEMPLO 3.

30. 10 partes de 3-fenil-4-cloro-cumarina se calientan en la autoclave a 120°, durante 15 horas, junto con 15 partes de dimetilaminoetilamina y 300 partes de etanol anhidro. Después de enfriar, se libera la mezcla reaccional del disolvente, en vacío, se extrae el residuo con una mez-



999

- cla de cloroformo y éter y se filtra el extracto. El filtrado se lava con agua y luego se extrae con ácido clorhídrico diluido. El extracto de ácido clorhídrico se alcaliniza en frío con lejía sódica diluida. El aceite que entonces se separa se disuelve en cloroformo, se seca la solución clorofórmica con sulfato sódico y se la concentra, con lo que queda en forma de aceite la 3-fenil-4-(beta-dimetilamino-etilamino)-cumarina. Esta cristaliza en metanol/éter dando cristales incoloros de punto de fusión 131°.
- 5.
10. Para preparar el clorhidrato, se disuelve al 3-fenil-4-(beta-dimetilamino-etilamino)-cumarina en benceno anhidro y se introduce en la solución, refrigerando, gas clorhídrico seco. El clorhidrato precipitado se cristaliza en metanol/éter, con lo que se obtienen cristales amarillentos de punto de fusión 201°, los cuales son fácilmente solubles en agua.
15. De manera análoga se preparan:
- la 3-fenil-4-(gamma-dimetilamino-propilamino)-cumarina, de punto de fusión 138;
  - la 3-fenil-4-(beta-dimetilamino-etilamino)-6-cloro-cumarina de punto de fusión 193°;
  - 20. -la 3-bencil-4-(beta-dimetilamino-etilamino)-7-cloro-cumarina, de punto de fusión 109;
  - la 3-butil-4-(beta-dimetilamino-etilamino)-cumarina, de punto de ebullición 163°/0,01 Torr;
  - 25. -y la 3-butil-4-(gamma-dimetilamino-propilamino)-cumarina, de punto de ebullición 167°/0,01 Torr.



271999

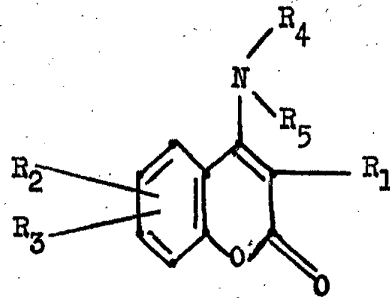
NOTA

Descrito el invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las patentes suizas Nº 12 702/60 de fecha 15 de Noviembre de 1960 y Nº 12 703/60 de fecha 15 de Noviembre de 1960, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de cumarina de la fórmula general

10.



(I)

en la que

15.

R<sub>1</sub> significa un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo que puede estar substituído en el núcleo fenílico por átomos de halógeno,

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>

significan, hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo de alquilo o alcoxi inferior,

20.

R<sub>4</sub>

significa hidrógeno o un radical correspondiente a la definición dada para R<sub>1</sub>, o un grupo dialquilaminoalquilenos inferior con 2 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilenos, y

R<sub>5</sub>

significa hidrógeno o un grupo de alquilo inferior que puede estar unido directamente con un grupo alquilo R<sub>4</sub>.

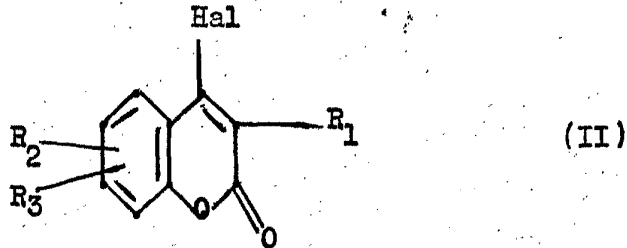
25.

271999



caracterizado por hacer reaccionar compuestos de la fórmula general II

5.



con compuestos de la fórmula general

10.



en cuyas fórmulas

Hal significa cloro o bromo y

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado expresado antes.

15.

y, si se desea, se salifica un radical básico R<sub>4</sub> de un compuesto así obtenido, de la fórmula general I, con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de cumarina.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 8 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Noviembre de 1.961

25.

J.G. GEIGY, A.G.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLES  
P.P.