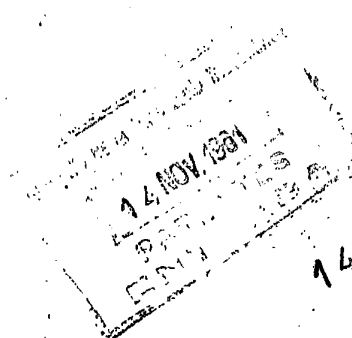


CASE 1461/1462 B



272000

272000

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

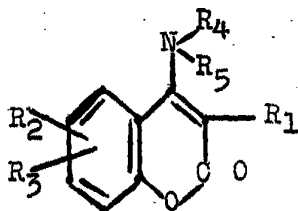
por PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CUMARINA", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G. domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

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)

10.



272000

en que

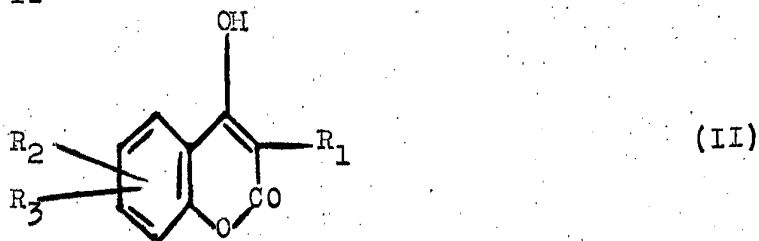
- $R_1$  significa un radical alquilo, fenilo o fenilalquilo que puede estar substituído en el núcleo fenílico por átomos de halógeno,
5.  $R_2$  y  $R_3$  significan hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo de alquilo o alcoxi inferior,
- $R_4$  significa hidrógeno o un radical correspondiente a la definición dada para  $R_1$ , o un grupo dialquilaminoalquilenos inferior con 2 a 4 átomos de carbono en el grupo alquilenos, y
10.  $R_5$  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
25. 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,
- 30.

27200014 NO



- Como sustituyentes cíclicos  $R_2$  y  $R_3$ , entran en consideración, por ejemplo, átomos de cloro, bromo o flúor, radicales metilo, etilo o isopropilo, radicales metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi y n-butoxi. Representantes de los radicales  $R_4$  son, además de hidrógeno los radicales mencionados como ejemplos de  $R_1$ . Si  $R_4$  tiene el significado de un grupo dialquilamino alquileno con 2 a 4 átomos de carbono en el grupo alquileno, los sustituyentes alquilo pueden estar materializados, verbigracia, por radicales metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, butilo secundario, n-amilo, iso-amilo, n-hexilo y alfa, beta-dimetil-butilo. Representantes de  $R_5$  son, por ejemplo, hidrógeno y el radical metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo e iso-butilo.  $R_4$  y  $R_5$  pueden significar además, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, por ejemplo el radical etilenimino, pirrolidilo-(1), piperidino, hexametenimino o heptametenimino.

- 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  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado que se ha expresado antes.

272000 14



- Si se desea, los compuestos de la fórmula general I obtenidos, siempre que posean un radical básico  $R_4$ , se transforman en sus sales monoácidas con ácidos inorgánicos u orgánicos. Ácidos apropiados para la formación de las sales son, por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico, el ácido metasulfúrico, el ácido etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido ftálico, el ácido salicílico y el ácido mandélico.

- El ejemplo que sigue tiene por objeto aclarar con mayor detalle la preparación según este invento de los nuevos compuestos de la fórmula general I. En este ejemplo, las partes significan partes en peso, y éstas se refieren a los volúmenes como los gramos a los centímetros cúbicos. Las temperaturas están registradas en grados Celsius.

#### E J E M P L O

- 10 partes de 3-butyl-4-hidroxi-cumarina se calientan a  $150^{\circ}$  en autoclave, durante 15 horas, con 55 partes de dimetilamina absoluta, etanólica a, 20%. Después del enfriamiento, se evapora el disolvente y se recoge el residuo en cloroformo. La solución así obtenida se extrae con lejía sódica 2-n, se lava con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra en vacío. El residuo se disuelve en una mezcla de éter y cloroformo en la proporción 9:1 y se cromatografía en óxido de aluminio neutro. Las fracciones tercera y cuarta dan 3-butyl-4-dimetilamino-cumarina pura. Recristalizado en éter, este compuesto funde a  $58-60^{\circ}$ .

- De manera análoga se preparan:



272000

- 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°;
- 5. - 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;
- y la 3-butil-4-(gamma-dimetilamino-propilamino)-cumarina,  
de punto de ebullición 167°/0,01-Torr;
- 10. - la 3-fenil-4-dietilamino-cumarina,  
de punto de fusión 168-169°;
- la 3-fenil-4-amino-cumarina,  
de punto de fusión 211°;
- 15. - la 3-butil-4-amino-cumarina,  
de punto de fusión 175-178°; y
- la 3-fenil-4-(beta-dimetilamino-etilamino)-cumarina,  
de punto de fusión 131°.



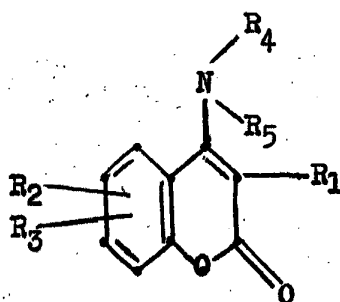
N O T A

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 1.960 y Nº 12 703/60 de fecha 15 de Noviembre de 1.960, existiendo en ambas unidad de invención.

5.

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

10.



(I)

en 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 dialquilaminoalquileno inferior con 2 a 4 átomos de carbono en el grupo alquileno, y

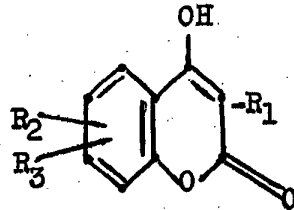
R<sub>5</sub> significa hidrógeno o un grupo de alquilo in-



ferior que puede estar unido directamente con un grupo alquilo R<sub>4</sub>.

caracterizado por hacer reaccionar compuestos de la fórmula general II

5.



(II)

con compuestos de la fórmula general III

10.



272000

en cuyas fórmulas 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 coumarina.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 7 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 14 de Noviembre de 1.961

J.R. GBIGY, A.G.  
p.a

JAIMÉ ISERN MIRALLES

P.P.