

P.- 26.474

Nº P.V. 930.612  
Nº P.V. 967.044  
Serie 1091/1165

25 JUN 1964



Rehecha I

298294

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de LIPHA LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE,  
entidad francesa, establecida en 115 Avenue Lacassagne,  
Lyon (Ródano), Francia, por:

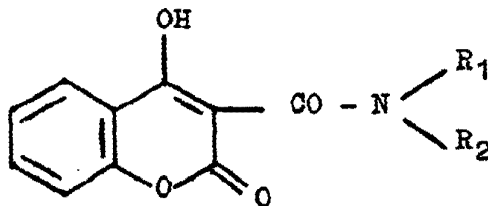
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS CUMARINAS"

La presente invención se refiere a nuevas carbo-  
xamida-3 cumarinas, a un cierto número de sus derivados y  
a sus procedimientos de preparación.

5 Son ya conocidas ciertas N-alcohol carboxamido-3  
hidroxi-4 cumarinas dotadas de propiedades inhibitoras en  
relación con las bacterias y con los hongos microscópicos.

Estos compuestos responden a la fórmula general:

10





en la cual el núcleo bencénico está substituído eventual-  
mente, por lo menos, por un radical halógeno, hidroxilo o  
nitro;

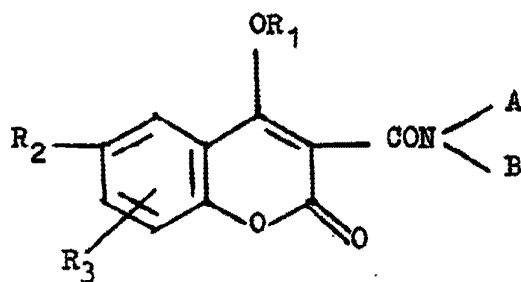
5  $R_1$  es hidrógeno, un radical alcoholo o alqueni-  
lo que contiene 12 átomos de carbono como máximo, un radi-  
cal arilo substituído por lo menos por un resto halógeno,  
hidroxilo, acilo o nitro, un radical piridilo, o el pri-  
mer eslabón unido al átomo de nitrógeno adyacente de un  
núcleo heterocíclico saturado que contiene este átomo de  
10 nitrógeno;

$R_2$  es hidrógeno o el segundo eslabón unido al  
átomo de nitrógeno del núcleo heterocíclico saturado men-  
cionado arriba.

15 Los compuestos de la invención difieren de éstos  
en que llevan en el grupo carboxamido un substituyente  
constituído por un radical alcoholamino substituído, y  
porque el nitrógeno del grupo carboxamido puede estar in-  
sertado en un ciclo piperacino.

Estos compuestos responden a la fórmula general:

20

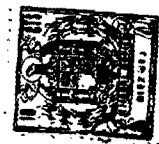


25

en la cual:

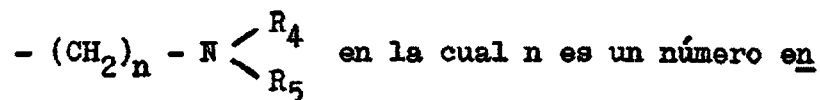
$R_1$  es un miembro del grupo constituído por hi-  
drógeno y radicales alcoholo inferiores;

30  $R_2$  es un miembro del grupo constituído por hi-  
drógeno y halógenos;



$R_3$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, halógenos, radicales alcohilo inferiores y el radical nitro;

5 A es un miembro del grupo constituido por los átomos necesarios para completar un ciclo N-alcohol piperacino, en combinación con B y con el átomo de nitrógeno adyacente, y el radical

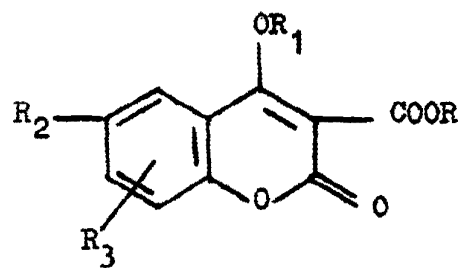
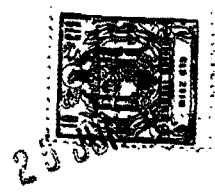


10 tero comprendido entre 2 y 6,  $R_4$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, radicales alcohilo, alquenilo, cicloalcohilo y el primer eslabón unido al átomo de nitrógeno adyacente de un núcleo heterocíclico saturado, y  $R_5$  es un miembro del grupo constituido por los radicales alcohilo, alquenilo, cicloalcohilo, hidroxialcohilo inferior, arilo y el último eslabón unido al átomo de nitrógeno adyacente de un núcleo heterocíclico saturado;

15 y B es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y los átomos necesarios para completar un ciclo N-alcohol piperacino en combinación con A y con el átomo de nitrógeno adyacente,

20 los derivados de estos compuestos que constituyen igualmente el objeto de la invención, son sus sales sódicas, sus sales de ácidos minerales y orgánicos, tales como los ácidos clorhídrico y nicotínico.

25 Los nuevos compuestos pueden obtenerse conforme a la invención, por condensación en caliente de un éster de alcohilo de la fórmula general

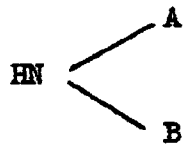


5

en la cual R es un radical alcoholo;

teniendo R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> los mismos significados que anteriormente, con un derivado aminado de la fórmula

10



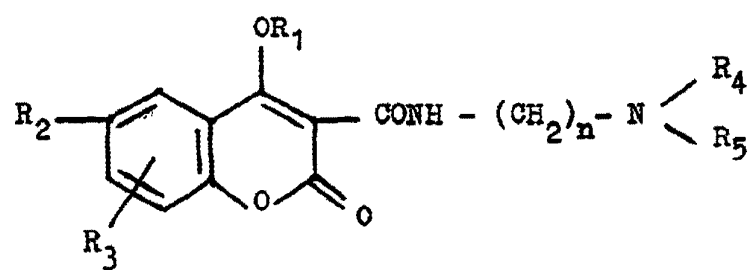
en la cual A y B tienen los mismos significados que anteriormente.

15

Según una variante preferida de la invención, R es el radical etilo, y el alcohol formado durante la reacción puede ser separado por destilación.

Según otro método, las carboxamidas de la fórmula general

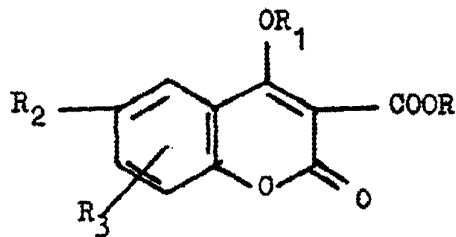
20



25

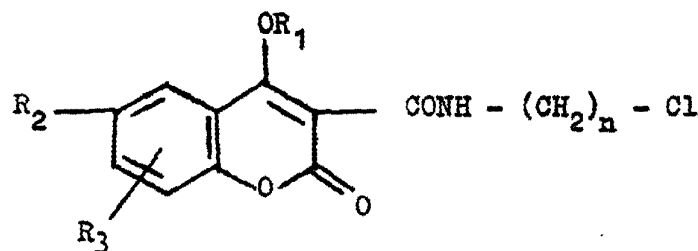
en la cual n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados que se indican arriba, se obtienen con buenos rendimientos, condensando en caliente un éster de alcoholo de la fórmula

Handwritten signature or initials in the bottom right corner.



10

teniendo R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> los mismos radicales mencionados arriba; con un amino-alcohol de la fórmula H<sub>2</sub>N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - OH, en la cual n tiene los valores precedentes, substituyendo después el radical hidroxilo por un halógeno, tal como cloro, de preferencia por la acción del cloruro de tionilo, de manera que se obtenga el intermediario de la fórmula



20

y haciendo reaccionar este intermediario sobre una amina de la fórmula H<sub>2</sub>N  $\begin{matrix} \diagup R_4 \\ \diagdown R_5 \end{matrix}$ , en la cual R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados mencionados arriba.

25

Las sales de los compuestos de la invención se obtienen por neutralización; por ejemplo, en el caso de los clorhidratos, por la acción del ácido clorhídrico gaseoso sobre la base libre.

Las nuevas carboxamidas substituidas según la invención, manifiestan interesantes propiedades fibrinolíticas, de anestesia local, antiinflamatorias, analgésicas y antitusígenas.

30

La actividad antiinflamatoria ha sido determina

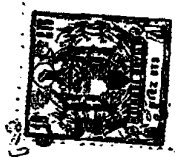


da por medios diferentes. En el método de Van Gauwenberghe, el coeficiente de actividad ha sido comparado con el del ácido acetil salicílico en el edema de la pata de rata producido por la ovoalbúmina, y en el método de Winter, con el de la difenil-1,2 dioxo-3,5 n-butyl-4 pirazolidina en el edema de la pata de rata producido por inyección de carragenina.

El coeficiente de actividad antiinflamatoria de los productos testigo, ha sido fijado arbitrariamente en 100, y los resultados obtenidos para los diferentes productos ensayados, se resumen en las tablas siguientes:

Compuesto	Coeficiente de actividad
Acido acetil salicílico	100
(N-di-n-propil amino etil)carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	70
(N-di n-butyl amino etil)carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	75
(N-diisobutil amino etil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	100
(N-monometilaminoetil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	155

Compuesto	Coeficiente de actividad
difenil-1,2 dioxo 3,5 n-butyl-4 pirazolidina	100
(N-di n-propilaminoetil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	100
(N-di n-butylaminoetil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	100
(N-diisobutil amino etil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	93
(N-monometilaminoetil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina	88



Las propiedades fibrinolíticas han sido puestas en evidencia por dos métodos de ensayo; siendo determinada la medida de la actividad fibrinolítica in vitro e in vivo.

5                    En los ensayos in vitro, el primer método utilizado es el ensayo de la lisis de placas de fibrina según ASTRUP.

10                   El producto a estudiar se pone en solución en suero fisiológico y se estudia su actividad sobre una placa de fibrina de ganado bovino, recientemente coagulada. La lisis es proporcional a la concentración del producto.

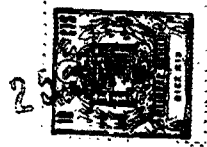
15                   Las placas se incuban durante 18 horas a 37°C para ciertos productos. La lisis es inmediata para una concentración suficiente (2,5%), y tiene lugar a la temperatura ambiente.

20                   La fibrina de ganado bovino contiene siempre plasminógeno, forma inactiva de la fibrinolisisina, en estado de impureza. Este profermento es destruido por calentamiento del coágulo de fibrina, durante 30 minutos a 80°C. Después de este tratamiento, los productos de la invención no presentan ninguna actividad, sea cual sea su concentración. Actúan, por lo tanto, como activadores del plasminógeno del mismo modo que la Estreptoquinasa o la Uroquinasa.

25                   En efecto, estas diastasas actúan en las mismas condiciones, perdiendo su actividad por calentamiento de la fibrina.

30                   La placa de fibrina se prepara por coagulación de una solución de fibrinógeno en el fondo de una placa de Pétri extraplana. Las soluciones líticas son deposita-

298284



das sobre el velo de fibrina en un volumen constante (20 mm<sup>3</sup>). La lisis está señalada por la aparición de una zona de lisis, que forma una mancha clara en el velo de fibrina en el lugar donde se han depositado las soluciones. Se miden entonces dos diámetros perpendiculares a cada zona de lisis, y se efectúan varias medidas para la misma concentración en placas diferentes.

Estos resultados se expresan en la primera columna de la tabla que figura a continuación.

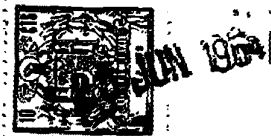
Se toma la media de los valores de los diámetros perpendiculares. El coeficiente de actividad se expresa con relación a la actividad de un producto patrón elegido, la N-dietilaminoetil carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina, que tiene un valor de 100.

La segunda columna de la tabla da los resultados del ensayo efectuado, según LASSEN, en el cual las placas de fibrina, son calentadas de 30 a 40 minutos a una temperatura de 80°C, de manera que se destruyan el plasminógeno y los activadores. Las mismas soluciones de los productos a ensayar son depositadas allí y la lectura se hace después de una incubación de 18 horas a 37°C, del mismo modo que para las placas no calentadas.

Esto permite diferenciar para los productos activos, en el primer ensayo, su actividad en acción fibrinolítica directa (acción positiva sobre placa calentada, por ejemplo: tripsina) o actividad simplemente activadora del plasminógeno o de los activadores (sin acción sobre placa calentada).

En la tercera columna se expresan los coeficientes de actividad del producto en presencia de plasma, es

298294



decir en presencia de inhibidores plasmáticos. Para ello, los productos son puestos en solución en plasma humano defibrinado (al 4% o al máximo de sus solubilidades). Esta solución es incubada durante 4 horas a 37°C, y es depositada, seguidamente, sobre las placas de fibrina no calentadas. Las placas son incubadas durante 18 horas a 37°C. Se miden entonces las zonas de lisis: Producto de dos diámetros perpendiculares. El coeficiente se calcula como para la primera columna de la tabla.

En los ensayos in vivo, la medida de la actividad fibrinolítica del plasma es determinada antes y 10 minutos después de una inyección intravenosa de 1/20 de la dosis letal 50 del producto.

Se practican dos técnicas sobre cada toma de muestra de sangre.

1) El plasma es depositado sobre placas de fibrina no calentadas.

2) Método de las euglobulinas según la técnica de Von KAULLA: con medida, por una parte, del tiempo de lisis en tubos y, por otra parte, con medida de las zonas de lisis (producto de dos diámetros perpendiculares) producidas por la solución de euglobulina depositada sobre la placa de fibrina no calentada. El ensayo se efectúa sobre tres perros; siendo el resultado la media de estos tres ensayos.

Los resultados de estos ensayos se expresan en la tabla siguiente.

298294

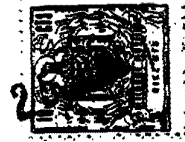


25 JUN

		I N V I T R O			I N V I V O			
		Placa de fibrina no calentada	Placa de fibrina calentada	Placa de fibrina no calentada	Ensayo en el perro (media de 3 perros)	PLASMA		
		Producto en solución al 2.5% en suero fisiológico - coeficiente con relación al patrón (producto de 2 diámetros de la zona de lisis) (siendo el patrón escogido el producto para el cual $R_1=R_2=C_2H_5$ ; $R_3=R_4=R_5=H$ ; $n=2$ Coeficiente = 100	Efecto positivo o nulo	Producto en solución al 4% en plasma humano desfibrinado (solución incubada 4h a 37°C) Coeficiente con relación al patrón (producto de 2 diámetros de la mancha de lisis)	En tubos, % de reducción del tiempo de lisis (+) o de aumento (-)	En tubos, % sobre placa, % de aumento de los diámetros de lisis (+) o de disminución	directamente depositado sobre las placas, % de aumento (+), % de disminución (-)	
PRODUCTOS								
	TRIPSINA		+					
	ETIL MRETANO	6 %	0	100	+ 20 %	0	- 28 %	
	NICOTINATO DE Na	0	0	0	+ 17 %	+ 3 %	+ 36 %	
	$R_4=R_5=C_2H_5$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ $n = 2$ (Clorhidrato)	100	0	0	+ 28 %	+ 16 %	0	
	$R_4=H$ ; $R_5=CH_3$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ $n = 2$ (Clorhidrato)	119 %	0	33				
	$R_4=R_5=CH_3$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ $n = 2$ (Clorhidrato)	135 %	0	96	+ 33 %	+ 21 %	+ 383 %	
	$R_4=R_5=C_2H_5$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ $n = 2$ (Nicotinato)	48,5 %	0	0	- 17 %	- 9 %	+ 32 %	

29829A

- 10 - Pas



La actividad anestésica local ha sido estudiada bajo dos de sus formas:

a) Anestesia local de contacto (método de LECHAT) sobre la córnea del ojo del conejo con relación a la Xilo  
caina.

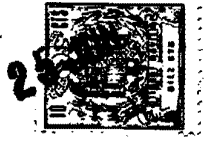
5

b) Anestesia local de infiltración (método de MOKHTAR-BULBING WAJDE) sobre la piel del lomo del cobaya.

Los resultados de este estudio se consignan en la tabla siguiente:

290204

PRODUCTOS	Coeficientes	
	Anestesia local de contacto	Anestesia local de infiltración
XILOCAINA	100	100
$R_4=R_5=C_4H_9n$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ ; n = 4 (Clorhidrato)	400	250
$R_4=R_5=C_4H_9n$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ ; n = 3 (Clorhidrato)	200	500
$R_4=R_5=C_3H_7n$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ ; n = 2 (Clorhidrato)	100	100
$R_4=R_5=C_4H_9n$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ ; n = 2 (Clorhidrato)	4000	400
$R_4=CH_3$ ; $R_3=R_1=R_2=R_5=B=H$ ; n = 2 (Clorhidrato)	< 100	< 100



10004



La actividad anti-tusígena ha sido ensayada mediante el ensayo de inhibición de la tos provocada por aerosolización de amoníaco sobre el cobaya. El coeficiente dado es igual a la relación de la dosis letal 50 I.P. en el ratón a la dosis activa 100 del producto sobre el cobaya (dosis que suprime totalmente la tos)

5

10

Productos	Coeficiente de actividad
FOSFATO DE CODEINA	7,5
$R_4=R_5=C_4H_9n$ ; $R_1=R_2=R_3=B=H$ $n = 2$ (Clorhidrato)	$\frac{140}{14} = 10$
$R_4=R_5=C_4H_9n$ ; $R_3=CH_3$ (en 8) $R_1=R_2=B=H$ ; $n = 4$ (Clorhidrato)	$\frac{75}{9,35} = 8$

15

El estudio de la actividad hipotensora sobre el perro, ha demostrado la acción ganglioplégica débil de ciertos productos.

20

Se describen a continuación, a título de ejemplos no limitativos, las preparaciones y las propiedades físicas de diversos compuestos de la invención.

EJEMPLO 1

25

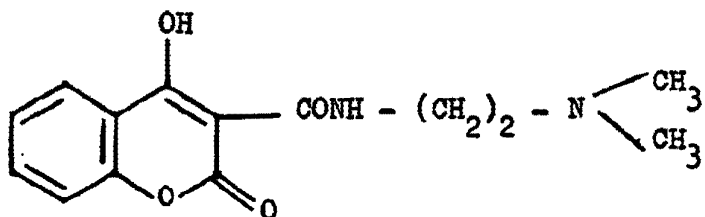
(N-dimetil amino etil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina

215294



Fórmula desarrollada

fórmula bruta  $C_{14}H_{16}O_4N_2$



10 Se calienta durante 5 minutos a 130°C, una mezcla de 2,34 g (0,01 moles) de hidroxí-4 cumarina carbonato de etilo-3, con 1,05 g (0,012 moles) de N,N-dimetil etileno diamina, (de punto de ebullición a la presión normal, P.E. = 101 - 104°C; (obtenido según El Crisol 7, 19-23, 1953) destilando el alcohol formado durante la reacción.

15 El producto solidifica por enfriamiento; se lava entonces con alcohol caliente. Se recrystaliza en un gran volumen de acetona caliente, y el producto funde a 210°C. El rendimiento es de 2,25 g.

20 El clorhidrato preparado por burbujeo de HCl gaseoso en una suspensión alcohólica caliente, se solubiliza a medida que se forma y, después, se cristaliza en frío, fundiendo a 243-245°C.

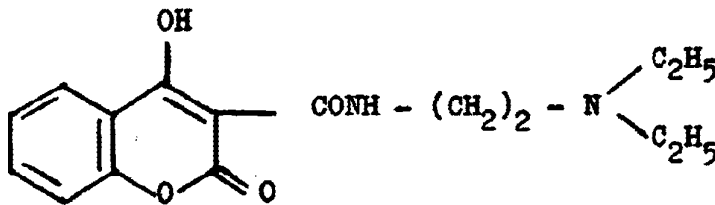
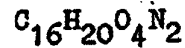
Análisis ponderal

		N %
$C_{14}H_{16}O_4N_2$ , HCl	Caloulado	8,96
	Encontrado	8,83

Ejemplo 2

(N-dietilamino etil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina

298234



5

Se calientan, durante 1 hora, a 150°C, 4,68 g (0,02 moles) de hidroxí-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 2,78 g (0,024 moles) de N,N-dietil etileno diamina, (P.E. = 144 - 145°C; J. Am. Chem. Soc. 67, 539, 1945) des-  
 10 tilando el alcohol formado en la reacción.

El producto solidifica por enfriamiento; después de recristalización en alcohol, se presenta en forma de cristales blancos de punto de fusión P.F. = 154 - 155°C. El rendimiento es de 4,6 g.  
 15

El clorhidrato se obtiene haciendo pasar una corriente de HCl gaseoso por la solución de la base libre en alcohol absoluto. Esta sal funde a 225°C.

La base puede ser preparada igualmente, sin destilación del alcohol formado durante la reacción, por simple calentamiento a reflujo a 100°C durante 2 horas de los productos de partida utilizados en las mismas proporciones.  
 20

Análisis ponderal:

25	C %	H %
Calculado	63,15	6,57
Encontrado	62,79	6,68

El nicotinato correspondiente se prepara por la acción del ácido nicotínico: 1,23 g de este ácido sobre 3,04 g (0,01 moles) de base en alcohol absoluto. Se ca-  
 30

298294



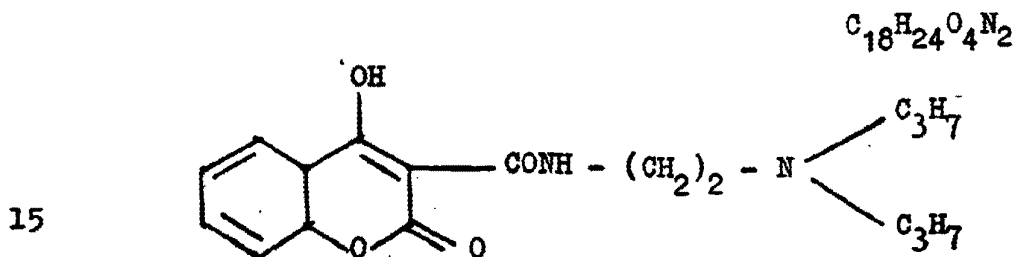
lienta para solubilizar, y la sal formada se cristaliza en frío, obteniéndose un producto blanco, de punto de fusión P.F. = 147 - 150°C.

Análisis ponderal:

5	$C_{22}H_{25}O_6N_3$	C %	H %	N %
	Calculado	61,82	5,85	9,83
	Encontrado	61,30	6,08	9,92

EJEMPLO 3

10 (N-di n propil amino etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina



20 Se calienta a 140°C, durante 1 hora y media, una mezcla de 11,7 g (0,05 moles) de hidroxi-4 cumarina carbo-  
nato de etilo-3 y 8 g (0,055 moles) de N,N-di n propil  
etileno diamina (P.E. 39,4 milibares = 87 - 88°C; C.R.  
Acad. Sci. U.R.S.S. 55, 315 - 317, 1947), destilando el  
alcohol formado en la reacción.

25 Por enfriamiento se produce una cristalización  
del producto y, después de lavado con agua hirviendo y de  
recristalización en alcohol, se obtiene un rendimiento de  
12,2 g (73%).

El producto se presenta en finos cristales blan-  
cos, que funden a 130°C.

30 El clorhidrato, de fórmula  $C_{18}H_{24}O_4N_2 \cdot HCl$  fun-

98294



de a 189°C.

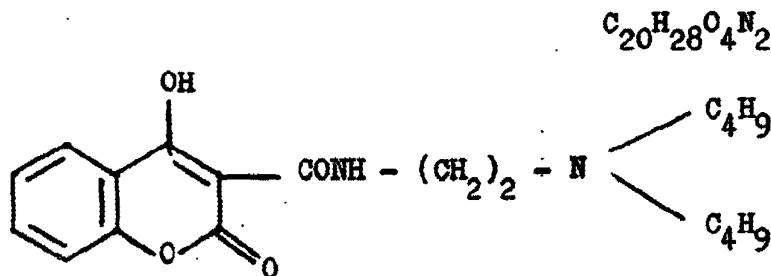
<u>Análisis ponderal:</u>	C %	H %	N %
Calculado	58,61	6,78	7,59
Encontrado	58,65	6,73	7,64

5

EJEMPLO 4

(N-di n butil amino etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

10



15

Se calienta durante 1 hora y media aproximadamente, hasta cerca de 140 - 150°C, una mezcla de 2,34 g (0,01 moles) de hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3, y 2,06 g (0,012 moles) de N,N-di n butil etilendiamina (P.E. 17,7 milibares = 99°C; J. Am. Chem. Soc. 67, 539, 1945).

20

Después de enfriamiento, el aceite obtenido se vierte en alcohol frío y da un producto cristalizado. Una segunda cristalización en alcohol diluido, da un producto blanco que funde a 110°C. El rendimiento es de 70%.

El clorhidrato correspondiente funde a 142°C.

25

Análisis ponderal:

	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> , HCl		
	C %	H %	N %
Calculado	60,52	7,31	7,06
Encontrado	60,64	7,30	6,89

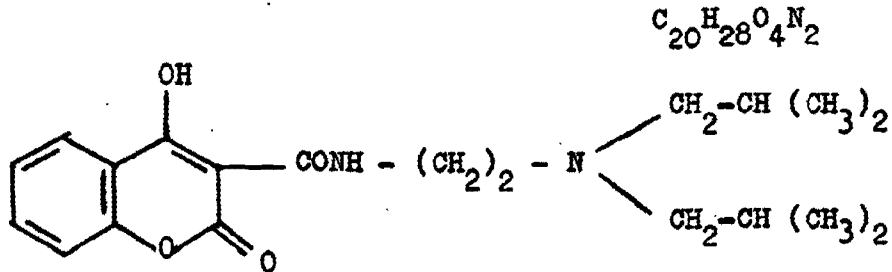
2,98294



EJEMPLO 5

(N-diisobutil amino etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

5



10

Se opera de acuerdo con las condiciones del Ejemplo 4, con la N,N-di isobutil etileno diamina (P.E. 21 milibares = 86°C). La base obtenida funde a 78°C (después de recristalización en alcohol). El clorhidrato correspondiente,  $C_{20}H_{28}O_4N_2 \cdot HCl$ , funde a 179-180°C.

15

Análisis ponderal:

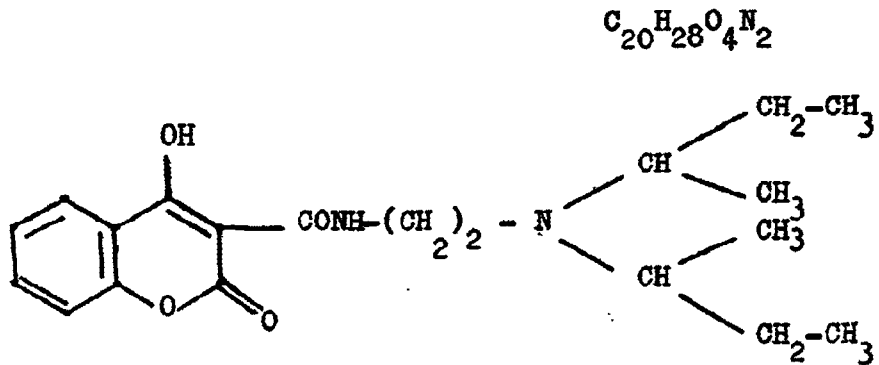
	C %	H %	N %
Calculado	60,52	7,31	7,06
Encontrado	60,54	7,27	7,18

20

EJEMPLO 6

(N-di sec, butil amino etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

25



30

Se opera según las condiciones del Ejemplo 4,

298294



con la N, N-di sec butil etileno diamina. (P.E. 23 milibares = 95-96°C; El Crisol 7, 19-23, 1953). La base obtenida funde a 81°C (después de recristalización en alcohol).

El clorhidrato correspondiente funde a 188-189°C.

5 Análisis ponderal:

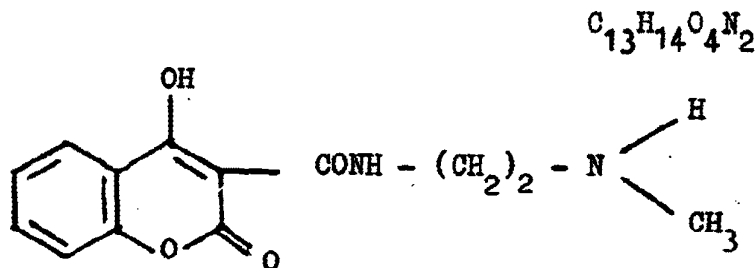
	$C_{20}H_{28}O_4N_2, HCl$
	N %
Calculado	7,06
Encontrado	6,94

10

EJEMPLO 7

(N-monometil amino etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

15



20

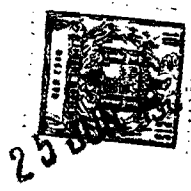
Se calientan durante 30 minutos, a 140-145°C, destilando el alcohol formado durante la reacción, 23,4 g (0,1 moles) de hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 8,10 g (0,11 moles) de N-metil etileno diamina (Producto de Ets. FLUKA).

25

Al cabo de 30 minutos de calentamiento, el producto comienza a cristalizar para solidificarse en frío. Se recristaliza en alcohol, en el cual es muy poco soluble. Se obtienen 21,5 g de cristales blancos que funden a 220-222°C (salvo que se diga otra cosa, todos los puntos de fusión indicados en la invención han sido determinados

30

2334



en tubo cerrado en el aparato de GALLENKAMP.

El clorhidrato se prepara por burbujeo de una corriente gaseosa de ácido clorhídrico seco por una suspensión de la base en alcohol caliente. A medida que se forma, el clorhidrato se solubiliza en etanol para cristalizar en frío, fundiendo a 238-240°C.

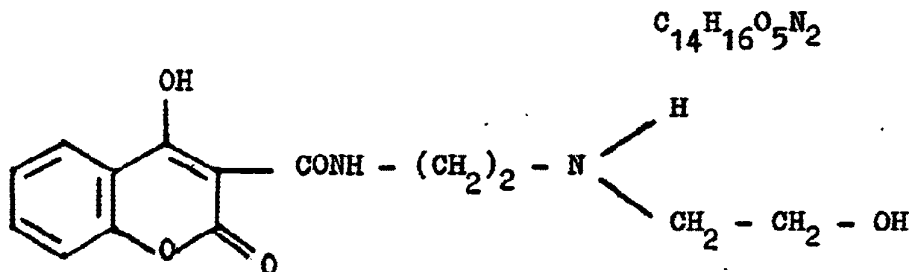
Análisis ponderal:

		$C_{13}H_{14}O_4N_2; HCl$		
		C %	H %	N %
10	Calculado	52,26	5,02	9,38
	Encontrado	52,16	5,15	9,27

EJEMPLO 8

[ (hidroxi-2' etil) amino etil ] carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

15



20

Se calientan, destilando el alcohol formado en la reacción, durante 30 minutos, a 150°C : 11,7 g (0,05 moles) de hidroxi-4 carboxamido-3 cumarina con 5,72 g (0,055 moles) de N (hidroxi-2 etil) etileno diamina : P.E. = 128 - 132°C bajo 12 milibares (DOK. AKAD. NAUKSSSR 59 489 1948). El producto resinoso obtenido después de enfriamiento, se coloca en alcohol hirviendo, en el cual es muy poco soluble, hasta que toma un aspecto pulverulento.

30

Una recristalización en un gran volumen de alcoh

*Handwritten signature or initials in the bottom right corner.*



hol no aumenta su punto de fusión, el cual es de 232°C.

Rendimiento 12,4 g.

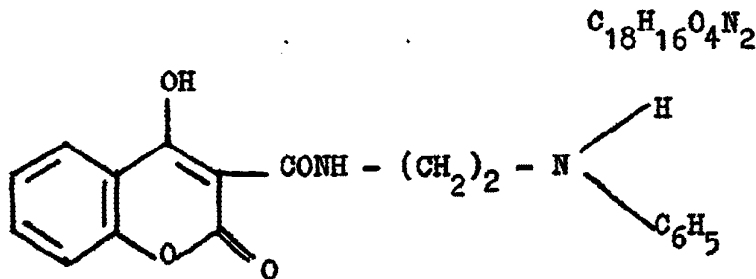
Su clorhidrato funde a 206°C.

EJEMPLO 9

5

(N-fenil amino etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina.

10



15

Se calientan, destilando el alcohol formado en la reacción, durante una hora a 155°C: 4,68 g (0,02 moles) de hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3, con 2,85 g (0,021 moles) de N-fenil etileno diamina (P.E. 19 milibares = 150-153°C - obtenidos según G. I. BRAZDOKLADY AKAD. NAUK. SSSR 59 - 489 (1948).

20

Al final de la reacción, se expulsan bajo vacío los productos volátiles restantes y se hace cristalizar la masa en un gran volumen de etanol. Después de una segunda cristalización, el producto cristaliza en cristales de color amarillo claro, que funden a 128°C.

Su clorhidrato es muy poco soluble en agua.

25

Análisis ponderal:

	C %	H %	N %
Calculado	66,46	4,92	8,61
Encontrado	66,43	4,99	8,63

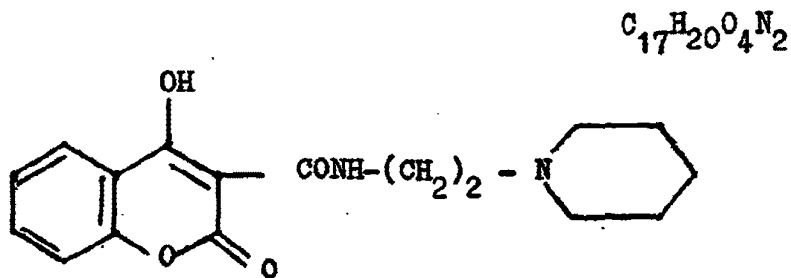
295244



EJEMPLO 10

[n-(etil) piperidino] carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

5



10

Se calientan 2,3 g (0,01 moles) de hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3 y 1,40 g (0,01 moles) de piperidino-1 etileno amina-2 (P.E. 12,2 milibares = 58 - 61°C; Dok. Akad. Nauk. S.S.S.R. 59, 489-492, 1948), hasta cerca de 150°C, durante 10 minutos. El producto solidifica por enfriamiento y, después de lavado en agua y recristalización en alcohol, funde a 190°C. El rendimiento es de 2,5 g.

15

Análisis ponderal:

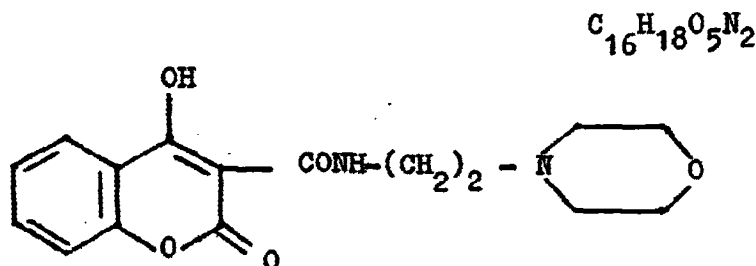
	C %	H %	N %
20 Calculado	64,55	6,32	8,86
Encontrado	64,13	6,23	8,58

El clorhidrato correspondiente funde a 240°C.

EJEMPLO 11

25

[N-(etil) morfolino] carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina



30

2284



5 Se calientan, a 130°C, durante 1 hora aproximadamente, 2,34 g (0,01 moles) de hidroxí-4 cumarina carbonato de etilo-3 y 1,43 g (0,011 moles) de morfolino-1 etileno amina-2 (P.E. 7,5 milibares = 69 - 70°C; Dok, Akad, Nauk. S.S.S.R. 59, 489 - 492, 1948). Después de recristalización, el producto funde a 133°C. El rendimiento es de 2,8 g.

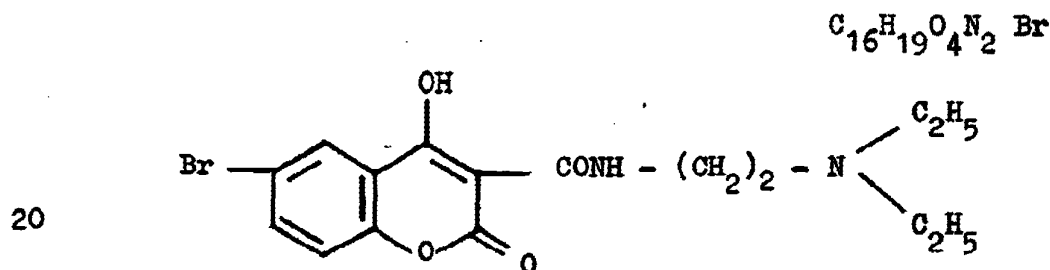
Análisis ponderal:

	C %	H %	N %
10 Calculado	60,37	5,66	8,80
Encontrado	60,49	5,73	8,81

El clorhidrato funde a 249°C (descomposición).

EJEMPLO 12

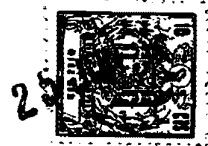
15 (N-dietil amino etil) carboxamido-3 bromo-6 hidroxí-5 cumarina



25 Se calientan, durante 1 hora, a 130°C, 6,26 g (0,02 moles) de bromo-6 hidroxí-4 cumarina carbonato de etilo-3, y 2,54 g (0,022 moles) de dietil etileno diamina -(P.E. = 144 - 145°C; J. Am. Chem. Soc. 67, 539, 1945). Después de cristalización en frío, purificación y recristalización, el producto funde a 204°C.

30 El clorhidrato preparado como en lo que antecede, se presenta en forma de laminillas brillantes y funde a 228 - 230°C.

1954



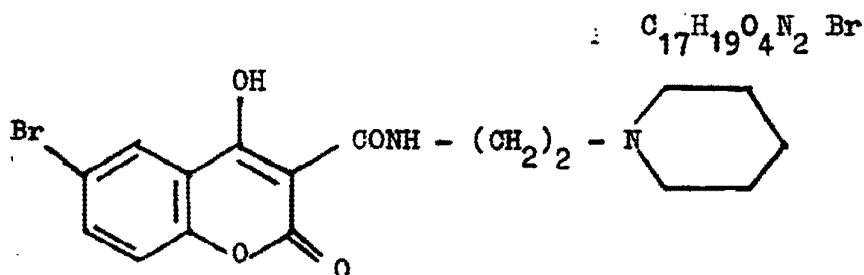
Análisis ponderal:

	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> Br, HCl		
	C %	H %	N %
Calculado	45,76	4,76	6,67
5 Encontrado	45,52	4,96	6,48

EJEMPLO 13

[N-(etil) piperidino] carboxamido-3 bromo-6 hidroxio-4 cumarina

10



15

Preparado de acuerdo con las condiciones del Ejemplo 9, este producto funde a 224°C y el clorhidrato correspondiente tiene un punto de fusión P.F. = 238 - 240 °C.

20

Análisis ponderal:

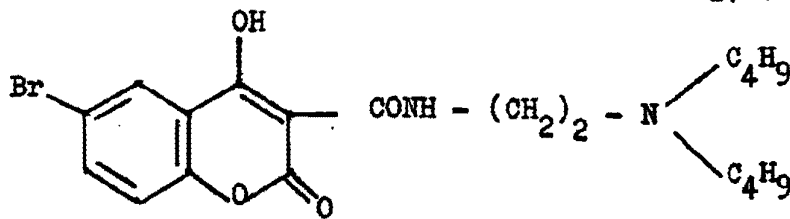
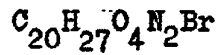
	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> Br, HCl		
	C %	H %	N %
Calculado	47,27	4,63	6,48
Encontrado	47,32	4,65	6,46

25

EJEMPLO 14

(N-dibutil amino etil) carboxamido-3 bromo-6 hidroxio-4 cumarina

98284



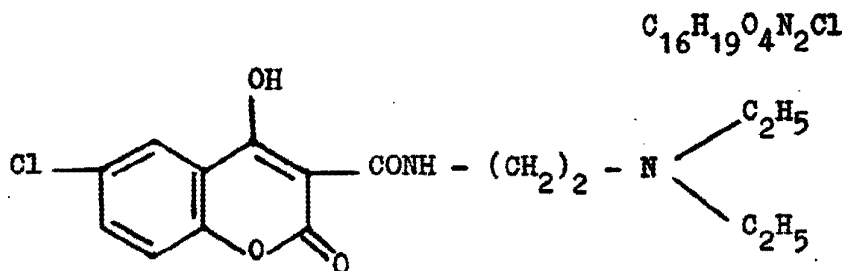
10 El producto se prepara según el Ejemplo 10, con N, N-dibutil etileno diamina. Se obtiene un producto blanco que funde a 108-110°C. El clorhidrato correspondiente  $C_{20}H_{27}O_4N_2Br$ , HCl funde a 176°C.

EJEMPLO 15

(N-dietil amino etil) carboxamido-3 cloro-6 hidroxi-4 cumarina

---

15



20

25 Se calientan, durante 30 minutos, destilando el alcohol formado durante la reacción, 2,68 g (0,01 moles) de cloro-6 hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 1,27 g (0,011 moles) de dietil etileno diamina. Después de purificación y cristalización, el producto blanco obtenido funde a 206°C; su clorhidrato, de fórmula  $C_{16}H_{19}O_4N_2Cl$ , HCl, funde a 225°C.

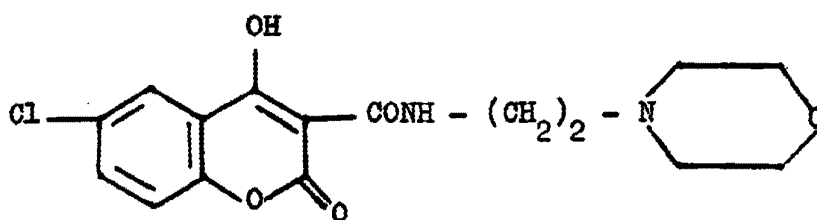
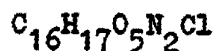
EJEMPLO 16

30

[N-(etil) morfolino] carboxamido-3 cloro-6 hidroxi-4 cumarina

---

33294



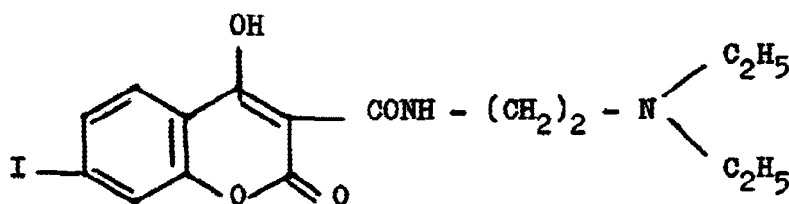
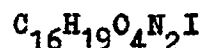
Obtenido como en el Ejemplo precedente, pero con la morfolino etileno diamina (P.E. 7,5 milibares = 69°C; Dok. Akad. Nauk. S.S.S.R., 59, 489 - 492, 1948), el producto se presenta en finas agujas de un color amarillo muy claro, cuyo punto de fusión es de 186°C. El clorhidrato correspondiente de fórmula  $C_{16}H_{17}O_5N_2Cl$ , HCl funde a 263°C.

10

15 EJEMPLO 17

(N-dietil amino etil) carboxamido-3 iodo-7 hidroxí-4 cumarina

---



La base, obtenida por condensación térmica de 3,60 g (0,01 moles) de iodo-7 hidroxí-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 1,27 g (0,011 moles) de dietil etileno diamina, destilando el alcohol formado en la reacción, se presenta en estado oleoso.

25

El clorhidrato correspondiente es un producto pulverulento, de color crudo claro, que funde a 244°C.

30

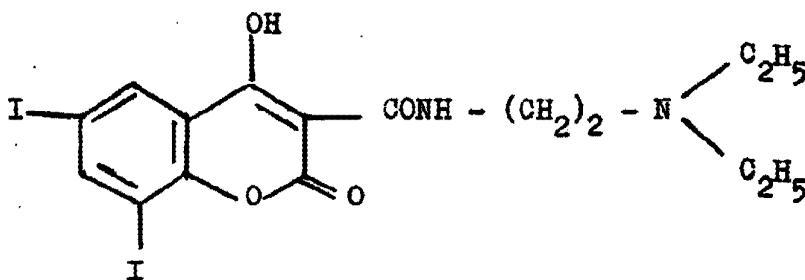
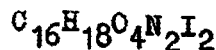
298294



EJEMPLO 18

(N-dietil amino etil) carboxamido-3 di iodo-6,8 hidrox-4 cumarina

5



10

Se calientan, durante 1 hora, a 150°C, destilando el alcohol etílico formado en la reacción, 4,8 g (0,01 moles) de di iodo-6,8 hidrox-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 1,27 g (0,011 moles) de dietil etileno diamina. Después de destilación a vacío del exceso de la amina, el producto obtenido se presenta en una masa muy dura de color rojizo.

15

Después de purificación y solubilización en alcohol caliente, se hace pasar una corriente de HCl hasta pH2 aproximadamente, y el clorhidrato cristaliza en el refrigerador en un producto de color crudo, el cual después de una segunda cristalización en alcohol, es de color amarillo claro y tiene un punto de fusión de 238°C.

20

EJEMPLO 19

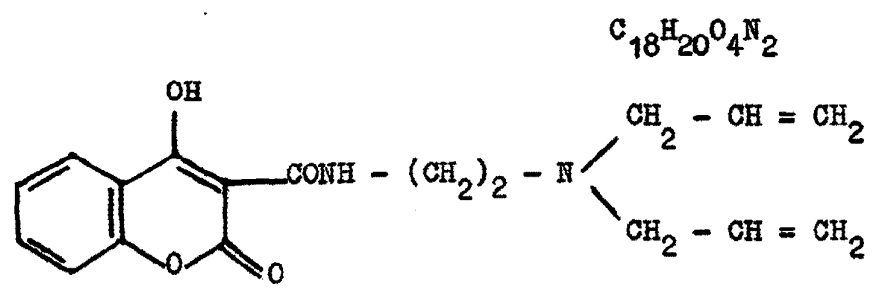
25

(N-dialil amino etil) carboxamido-3 hidrox-4 cumarina

98294



5



10

Se calienta hasta cerca de 140°C, destilando el alcohol formado en la reacción, lo cual exige de 45 minutos a 1 hora, 4,68 g (0,02 moles) de hidroxí-4 cumari-  
na carbonato de etilo-3 y 3,08 g (0,022 moles) de dialil  
etileno diamina (P.E. 27,2 milibares = 79°C; Dok. Akad.  
Nauk. S.S.S.R. 59, 489-492, 1948).

15

Se deja enfriar hasta la temperatura ambiente, después de haber eliminado a vacío las trazas de amina  
en exceso, y el producto solidifica. Se lava con agua ca-  
liente y se recristaliza en alcohol. El producto se pre-  
senta en forma de cristales blancos que funden a 82°C.  
El clorhidrato correspondiente,  $C_{18}H_{21}O_4N_2Cl$ , HCl funde a  
156 - 157°C.

20

Análisis ponderal:

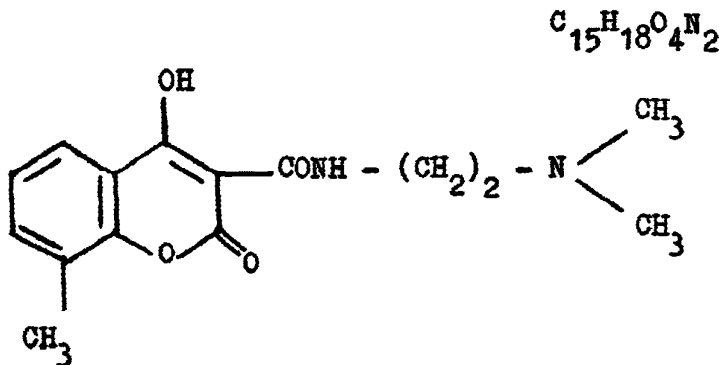
	C %	H %	N %
Calculado	59,25	5,76	7,68
Encontrado	59,21	5,69	7,81

25

EJEMPLO 20

(N-dimetil amino etil) carboxamido-3 metil-8 hidroxí-4  
cumarina

298294



5

10

15

Se calientan, durante 30 minutos, en baño metálico a 125°C, 7,44 g (0,03 moles) de metil-8 hidroxí-4 cumarina carbonato de etilo-3, de P.F. = 107°C (obtenido según el método de Anschutz Annalen 379 - 341 para el éster metílico, de punto de fusión = 109°C), con 2,9 g (0,033 moles) de N, N dimetil etileno diamina, (P.E. = 101°C - EL CRISOL 7 19-23 - 1953), destilando el alcohol de la reacción.

20

Se expulsan a vacío los productos volátiles y se solubiliza el residuo en un gran volumen de alcohol. Una segunda recristalización no aumenta el punto de fusión, el cual es de 163°C. Rendimiento 8 g. El clorhidrato correspondiente funde a 238°C.

Análisis ponderal:

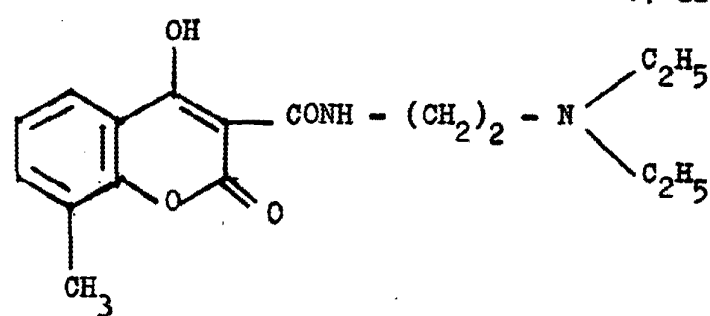
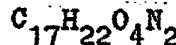
25

	$C_{15}H_{18}O_4N_2 \cdot HCl$		
	C %	H %	N %
Calculado	55,13	5,81	8,57
Encontrado	55,35	5,96	8,48

EJEMPLO 21

(N-dietil amino etil) carboxamido-3 metil-8 hidroxí-4 cumarina

298294



5

10

Se calientan, durante 45 minutos en baño metálico a 150°C, destilando el alcohol formado, 7,44 g (0,03 moles) de metil-8 hidroxí-4 cumarina carbetoxi-3, con 3,65 g (0,0315 moles) de N, N dietil etileno diamina, que tiene las mismas características que el producto utilizado en el Ejemplo 4. Después, se expulsan a vacío los productos volátiles.

15

Se recoge la masa resinosa en un gran volumen de alcohol y se efectúa una segunda cristalización igualmente en etanol : se obtienen 6,2 g de cristales blancos que funden a 151°C.

20

El clorhidrato, preparado en alcohol caliente, bajo una corriente de HCl seco, cristaliza en finos cristales blancos, muy solubles en agua y que funden a 235°C.

Análisis ponderal:

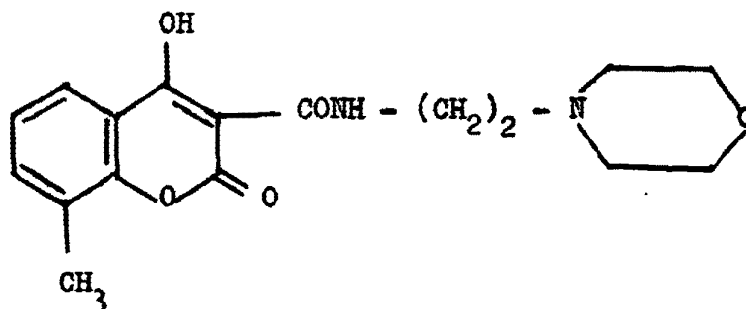
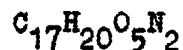
25

		$C_{17}H_{22}O_4N_2, HCl$		
	C %	H %	N %	
Calculado	57,54	6,48	7,89	
Encontrado	57,72	6,61	7,78	

EJEMPLO 22

30

(morfolino N'-etil) carboxamido-3 metil-8 hidroxí-4 cumarina



5

Se calientan 7,44 g (0,03 moles) de metil-8 hidroxi-4 cumarina carbetoxi-3, durante 45 minutos a 125°C, destilando el alcohol formado, con 4,09 g (0,0315 moles) de morfolino etileno diamina (P.E. 7,5 milibares = 69 - 70°C - Doc. Akad. Nauk. S.S.S.R. 59 - 489 (1948).

10

Expulsando los productos volátiles bajo vacío, cristaliza el producto. Este producto, recogido en alcohol etílico, cristaliza en finas laminillas de color blanco, que funden a 143°C. Se obtienen así, 9 g del producto esperado.

15

El clorhidrato correspondiente funde a 239°C.

Análisis ponderal:

20

	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub> N <sub>2</sub> , HCl		
	C %	H %	N %
Calculado	55,35	5,69	7,59
Encontrado	55,28	5,89	7,47

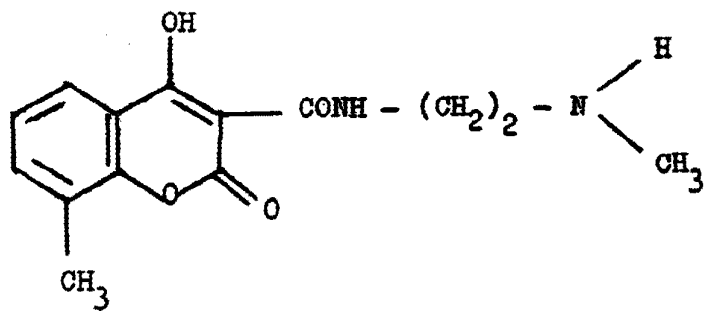
25

EJEMPLO 23

(N-monometil amino etil) carboxamido-3 metil-8 hidroxi-4 cumarina



5



10

Se opera según las condiciones definidas en el Ejemplo 7, haciendo reaccionar 6,2 g (0,025 moles) de metil-8 carbetoxi-3 hidroxi-4 cumarina y 2,22 g (0,03 moles) de N-metil etileno diamina - P.F. = 228°C (alcohol) - rendimiento 5,6 g.

El clorhidrato funde a 215°C (higroscópico) y cristaliza con una molécula de agua.

15

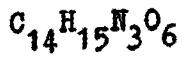
Análisis ponderal:

	$C_{14}H_{16}O_4N_2$	HCl	$H_2O$
	C %		H %
Calculado	50,83		5,74
Encontrado	50,94		5,81

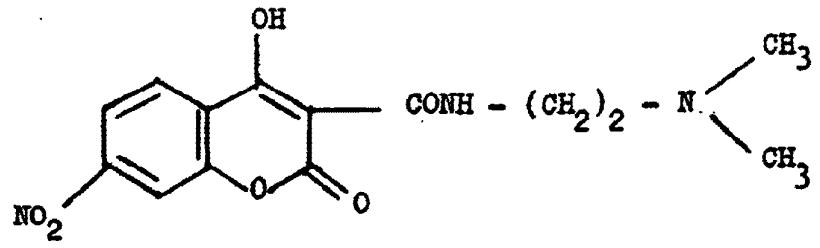
20

EJEMPLO 24

(N-dimetil amino etil) carboxamido-3 nitro-7 hidroxi-4 cumarina



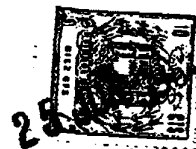
25



30

Se mezclan íntimamente, 5,58 g (0,02 moles) de

*Handwritten signature or initials.*



nitro-7 carbetoxi-3 hidroxii-4 cumarina (M. Julia Bul. Soc. Chim. F. 1952 p. 779), que funde a 198°C, con 1,93 g (0,022 moles) de N, N dimetil etileno diamina (que tiene las mismas características que en el Ejemplo 20).

5 Se lleva la temperatura a 145°C, durante 45 minutos, destilando el alcohol formado en la reacción, y, después, se expulsa a vacío el exceso de amina y el alcohol restante.

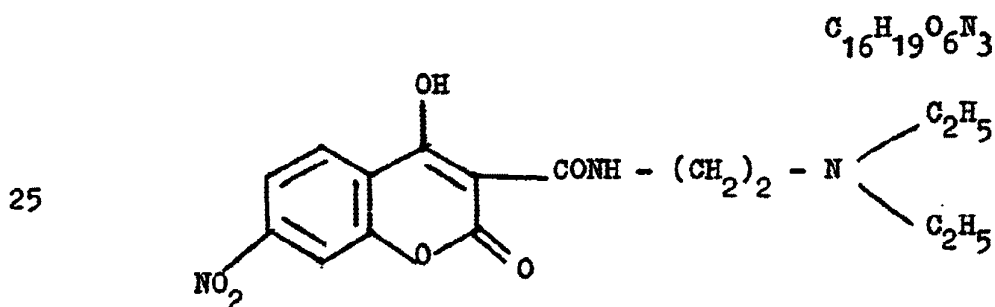
10 El producto solidifica en una masa amarillenta. Después de recogido en alcohol hirviente y de recristalización en dimetil formamida, se obtiene un producto cristalino de punto de fusión 270 - 272°C.

Análisis ponderal:

		$C_{14}H_{15}N_3O_6$
		N %
15	Calculado	13,08
	Encontrado	12,97

EJEMPLO 25

20 (N-dietil amino etil) carboxamido-3 nitro-7 hidroxii-4 cumarina



30 Se calientan, en las condiciones de los ejemplos precedentes, 2,79 g (0,01 moles) de hidroxii-4 nitro-7 carbetoxi-3 cumarina, con 1,3 g (0,011 moles) de N,N dietil



etileno diamina, durante 30 minutos a 135°C, destilando el alcohol formado en la reacción.

Se deja que vuelva a descender la temperatura hasta cerca de los 100°C y se expulsan los productos volátiles bajo un vacío producido por la trompa de agua.

5

La masa resinosa obtenida se recristaliza en un gran volumen de isopropanol. Se obtiene, con un rendimiento del 83%, un sólido cristalino de punto de fusión 260°C (microscopio).

10

El clorhidrato correspondiente funde a 210 - 231°C (Gallenkamp) y se presenta en cristales amarillos muy poco solubles en agua.

La sal de sodio correspondiente es más soluble.

Análisis ponderal:

15

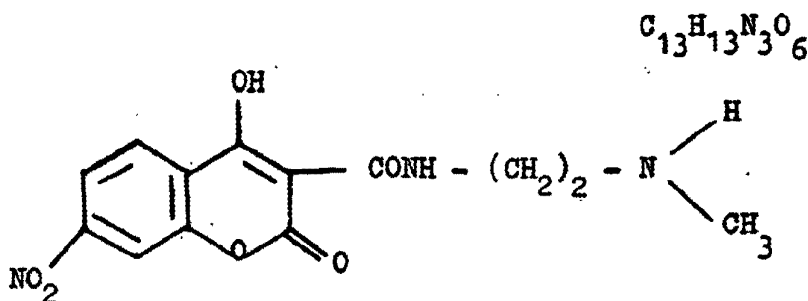
	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> O <sub>6</sub> N <sub>3</sub> , HCl		
	C %	H %	N %
Calculado	49,80	5,18	10,89
Encontrado	49,65	5,31	10,79

EJEMPLO 26

20

(N-metil amino etil) carboxamido-3 nitro-7 hidroxi-4 cumarina

25



30

Se calientan progresivamente, en baño metálico,



5,58 g (0,02 moles) de hidroxí-4 nítro-7 carbetoí-3 cu-  
marina con 1,63 g (0,022 moles) de N-metil etileno diamina,  
durante 1 hora y media a 150°C, destilando el alcohol for-  
mado.

5 Se expulsan bajo vacío los productos volátiles,  
y se lava el producto amarillo restante varias veces en  
etanol hirviendo. El producto obtenido funde a 276°C  
(descomposición) - Rendimiento 93%.

El clorhidrato es insoluble en agua.

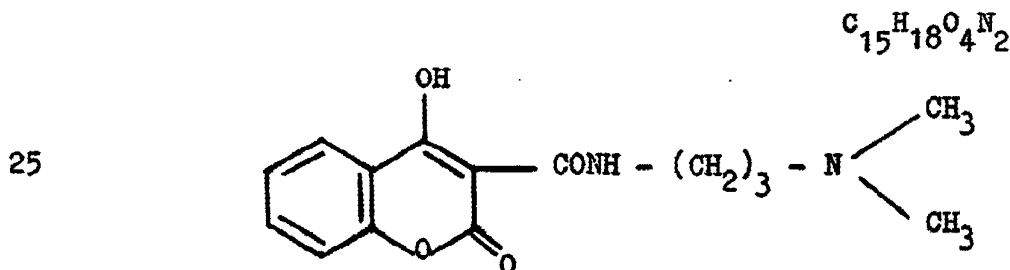
10 La sal de sodio preparada por acción de la sosa  
en cantidad equimolecular sobre la base libre en acetona,  
y en caliente, se presenta en forma de finos cristales  
amarillos solubles en agua.

Análisis ponderal:

15		$C_{13}H_{13}N_3O_6$		
		C %	H %	N %
	Calculado	50,81	4,23	13,68
	Encontrado	50,79	4,35	13,82

EJEMPLO 27

(N-dimetil aminopropil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina



30 Se calientan, en las condiciones de los ejem-  
plos precedentes, 2,3 g (0,01 moles) de hidroxí-4 cumari-  
na carbonato de etilo-3 con 1,12 g (0,011 moles) de N,N-



-dimetil amino propil amina, (P.E. = 135°C, preparada por los Ets. Union Carbide Chemical Company). La reacción cesa con el final de la destilación del alcohol formado durante la condensación, lo que exige alrededor de una hora.

5 El producto se coloca bajo vacío durante algunos minutos, para eliminar el exceso de amina y se deja que cristalice.

Después de purificación y recrystalización en alcohol, se obtiene la base deseada en forma de cristales blancos que funden a 140°C, solubles en agua.

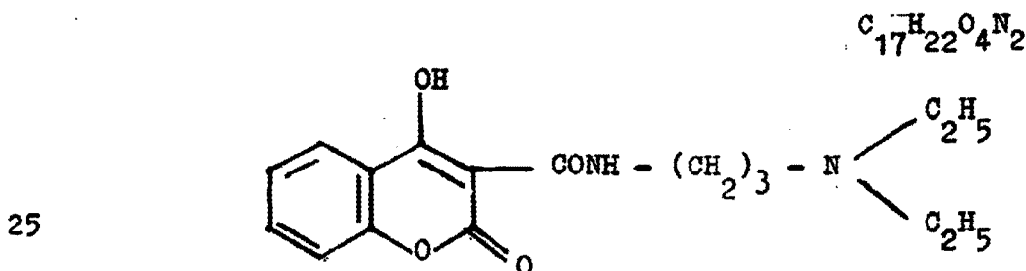
10 El clorhidrato obtenido en alcohol absoluto mediante HCl gaseoso, funde a 238°C después de una recrystalización.

Análisis ponderal:

15	C %	H %	N %
Calculado	55,13	5,81	8,57
Encontrado	55,22	5,87	8,29

EJEMPLO 28

20 (N-dietil amino propil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina



Preparación idéntica a la del Ejemplo 27, pero utilizando la N,N-dietil amino propilamina (P.E. = 170°C; Fluka).

30 La base libre funde a 168°C y el clorhidrato co



respondiente a 216°C.

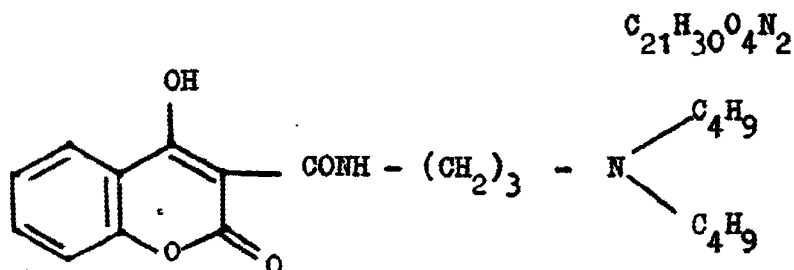
Análisis ponderal:

	C %	H %
Calculado	57,54	6,48
5 Encontrado	57,70	6,55

EJEMPLO 29

(N-di n butil amino propil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

10



15

Se tratan 2,34 g (0,01 moles) de hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3 y 2,04 g (0,011 moles) de di n butilaminopropilamina (P.E. 20,4 milibares = 114°C; El Crisol 7, 19-23, 1953).

20

Se obtienen 3,2 g de un producto que funde a 108°C. El clorhidrato correspondiente tiene un punto de fusión de 120 a 122°C.

Análisis ponderal:

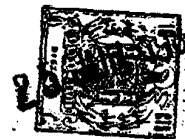
	C %	H %	N %
25 Calculado	61,38	7,55	6,82
Encontrado	61,24	7,59	6,97

EJEMPLO 30

[ N-(propil) morfolino ] carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina

30





xi-4 carbetoxi-3 cumarina y 4,8 g (0,033 moles) de amino-1 morfolino-3 propano, P.E. 34 milibares = 115°C, destilando el alcohol a medida que se forma en la reacción.

5 El producto tratado bajo vacío y recristalizado después, funde a 214°C (microscopio de platina de calentamiento). Rendimiento 8 g de cristales de color amarillo claro, después de varios lavados en alcohol hirviendo.

El clorhidrato correspondiente funde a 230°C. La sal de sodio es infusible a 250°C (soluble en agua).

10 Análisis ponderal:

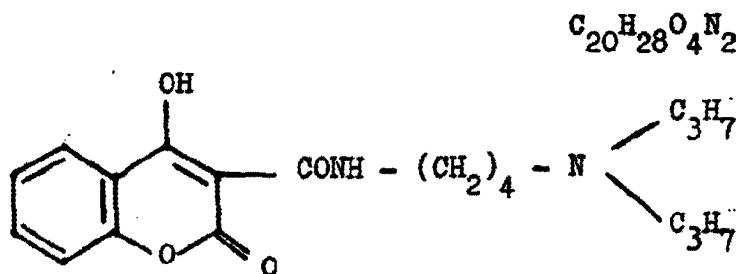
	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> , HCl		
	C %	H %	N %
Calculado	49,33	4,83	10,15
Encontrado	49,33	4,98	10,06

15

EJEMPLO 32

(N-di n propil amino butil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina

20



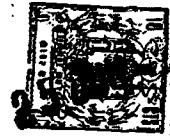
25

Se calientan hasta cerca de 140°C aproximadamente, durante 1 hora, destilando el alcohol formado, 2,35 g (0,01 moles) de hidroxí-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 1,89 g (0,011 moles) de di n propil amino butilamina (P.E. 19 milibares = 102 - 105°C).

30

Después de purificación y recristalización en alcohol absoluto, se obtiene la base libre formada por

298294



cristales blancos que funden a 147°C. El rendimiento es de 3,1 g.

El clorhidrato correspondiente funde a 200°C.

Análisis ponderal:

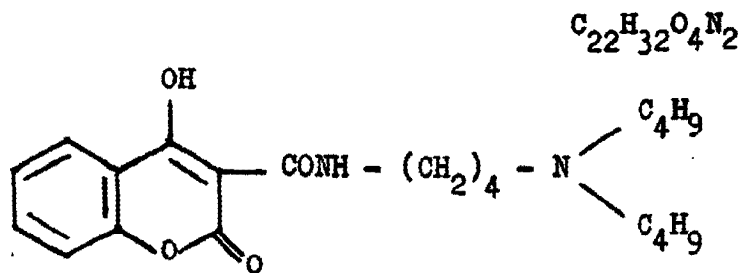
5		$C_{20}H_{28}O_4N_2, HCl$		
		C %	H %	N %
	Calculado	60,52	7,31	7,06
	Encontrado	60,36	7,29	7,05

EJEMPLO 33

10

(N-di n butil amino butil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina

15



20 Se opera como en lo que antecede, con 4-di n butil amino butilamina (P.E. 19 milibares = 129°C; J. Am. Chem. Soc. 74, 4.306, (1952).

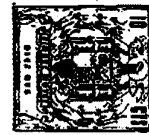
La base se obtiene con un 80 % de rendimiento, en forma de un producto blanco de punto de fusión P. F. = 122°C.

25 El clorhidrato correspondiente tiene un punto de fusión de 255°C.

Análisis ponderal:

30		$C_{22}H_{32}O_4N_2, HCl$		
		C %	H %	N %
	Calculado	62,19	7,77	6,59
	Encontrado	62,16	7,92	6,39

29825



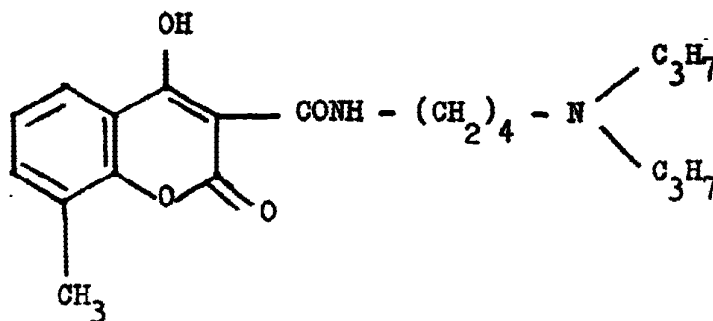
EJEMPLO 34

(N-di n propil amino butil) carboxamido-3 metil-8 hidroxil-4  
cumarina

5



10



Se calientan en baño metálico, durante 30 minutos, a 160°C, 7,44 g (0,03 moles) de metil-8 hidroxil-4  
15 cumarina carboxil-3 con 5,42 g (0,0315 moles) de di n propil amino butil amina (P.E. = 102 - 105°C).  
19 milibares

Después de purificación y de dos recristalizaciones en etanol, el producto se presenta en forma de  
cristales blancos que funden a 112°C (Rendimiento 10 g).

20

El clorhidrato correspondiente funde a 194°C.

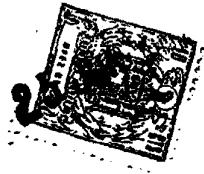
Análisis ponderal:

	$C_{21}H_{30}O_4N_2, HCl$		
	C %	H %	N %
Calculado	61,38	7,55	6,82
25 Encontrado	61,23	7,65	6,80

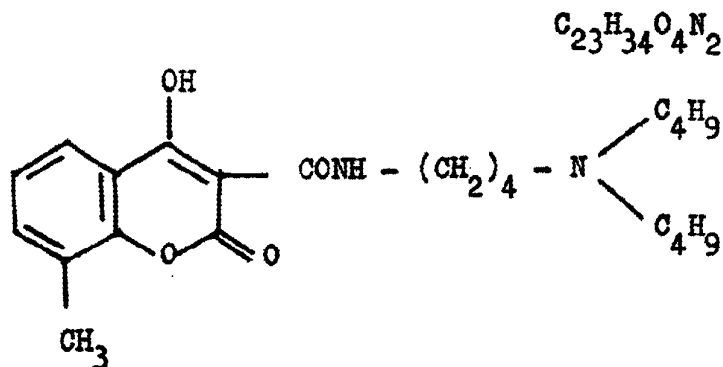
EJEMPLO 35

(N-di n-butil amino butil) carboxamido-3 metil-8 hidroxil-4  
cumarina

298294



5



10

Se calientan durante 45 minutos, a 160°C, en baño metálico, 7,44 g (0,03 moles) de metil-8 carboxi-3 hidroxí-4 cumarina con 6,3 g (0,0315 moles) de di n butilamino butilamina, destilando el alcohol que se forma. Después, se deja el balón bajo vacío durante 5 minutos a 100°C y se recoge el producto bruto resinoso mediante alcohol. Se deja cristalizar en frío y se efectúa una segun

15

da cristalización en alcohol. La base cristaliza en finos cristales blancos que funden a 102°C - (rendimiento 10,1 g).

El clorhidrato correspondiente funde a 147°C.

Análisis ponderal:

20

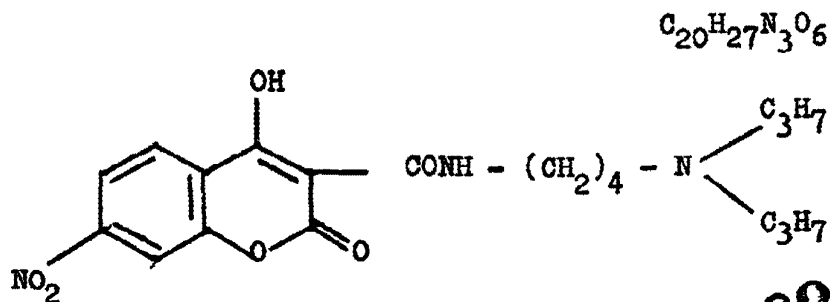
	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$		
	C %	H %	N %
Calculado	62,94	7,98	6,38
Encontrado	62,82	7,98	6,40

25

EJEMPLO 36

(N-di n propil amino butil) carboxamido-3 nitro-7 hidroxí-4 cumarina

30



298294



Según las condiciones de los ejemplos precedentes, se tratan 5,58 g (0,02 moles) de hidroxí-4 nitro-7 carbetoxi-3 cumarina y 3,78 g (0,022 moles) de di n-propilamino butilamina (P.E. 19 milibares = 102 - 105°C).

5 La recristalización en la mezcla de alcohol y dimetilformamida proporciona cristales amarillos que funden a 178°C (microscopio de platina de calentamiento) - Rendimiento : 4,3 g (53%).

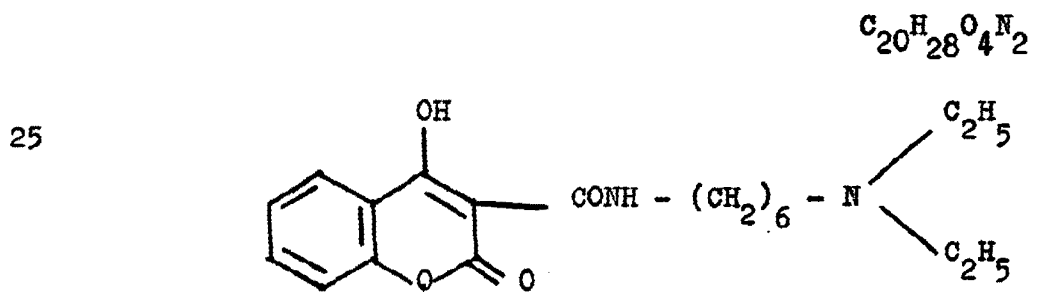
10 La sal de sodio se prepara por acción de 0,44 g de Na OH (0,011 moles) en solución en 3 cc. de agua, sobre 4 g (0,01 moles) de la base libre en suspensión en 50 cm<sup>3</sup> de acetona. Se lleva a 50°C, se evapora la acetona y se hace cristalizar por lavado en éter - Rendimiento 4 g de cristales amarillos solubles en agua fría.

15 Análisis ponderal:

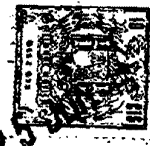
	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>		
	C %	H %	N %
Calculado	59,25	6,66	10,37
Encontrado	59,45	6,70	10,34

20 EJEMPLO 37

(N-dietilamino hexil) carboxamido-3 hidroxí-4 cumarina



30 2,34 g (0,01 moles) de hidroxí-4 carbetoxi-3 cumarina y 1,87 g (0,011 moles) de dietilamino-6 hexilami

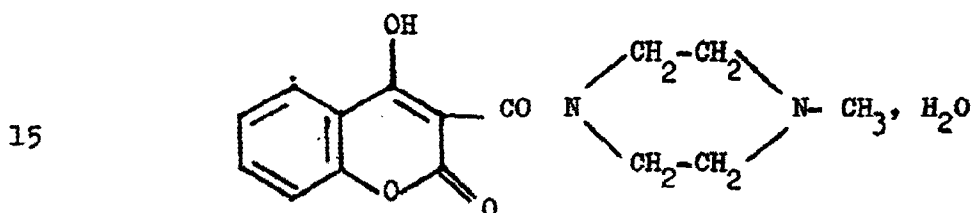
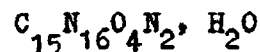


na de P.E. = 103-107°C bajo 10 milibares (J. Chem. Soc. 68, 1946 p. 101), se calientan durante 1 hora a 180°C, destilando el alcohol formado.

5 Después de dos recristalizaciones en alcohol, el producto obtenido funde a 227-229°C. El clorhidrato correspondiente funde a 232°C y es insoluble en agua en frío.

EJEMPLO 38

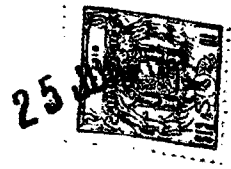
10 N-metil N'-piperacido-3 hidroxi-4 cumarina, monohidrato



20 Se calientan durante 1 hora y media, eliminando el etanol formado, 4,68 g (0,02 moles) de hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3, con 2,2 g (0,022 moles) de N-metil piperacina (P.E. = 137°C).

25 Se deja descender la temperatura hasta 100°C y, después, se destilan bajo vacío los productos volátiles. La masa resinosa obtenida después de cristalización en alcohol y acetona, da un producto blanco, higroscópico, que cristaliza con una molécula de agua y que funde a 190°C, soluble en agua fría.

El clorhidrato de este compuesto funde a 230°C.



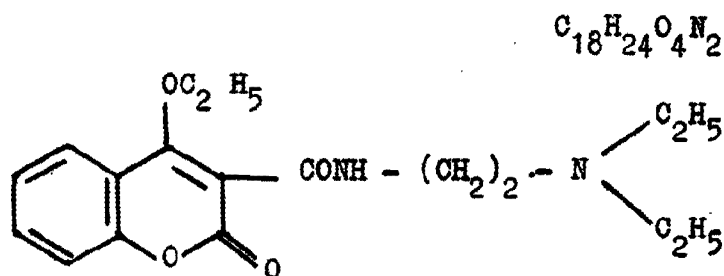
Análisis ponderal:

		$C_{15}H_{16}O_4N_2 \cdot H_2O$		
		C %	H %	N %
	Calculado	58,82	5,88	9,15
5	Encontrado	58,78	6,00	9,25

EJEMPLO 39

(N-dietil amino etil) carboxamido-3 etoxi-4 cumarina

10



15

Se calientan en baño metálico, destilando el alcohol formado, durante 30 minutos y entre 135°C y 150°C, 2,62 g (0,01 moles) de etoxi-4 cumarina carbonato de etilo-3 (P.F. = 126°C - Anschutz - Annalen 367 - 183) con

20 1,27 g (0,011 moles) de N,N dietil etileno diamina (P.E. = 144 - 145°C - J. Am. Chem. Soc. 67 - 539 - 1945).

25

Se deja bajo vacío la mezcla de reacción a una temperatura de 100°C durante 5 minutos, se recristaliza después el sólido en 5 cm<sup>3</sup> de alcohol aproximadamente, y se obtienen cristales blancos que funden a 90°C.

El clorhidrato obtenido por burbujeo de HCl gaseoso en una solución alcohólica de la base, funde a 163°C.

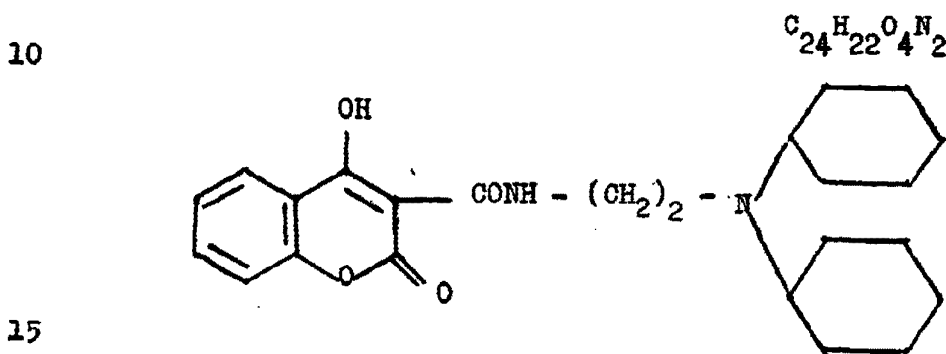


Análisis ponderal:

		C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> HCl		
		C %	H %	N %
	Calculado	58,61	6,78	7,59
5	Encontrado	58,24	6,82	7,34

EJEMPLO 40

(N-diciclohexil etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina



20

Se calientan hasta cerca de 150 - 160°C, según las condiciones de los ejemplos anteriores, 4,6 g (0,02 moles) de hidroxi-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 4,4 g (0,021 moles) de N,N-diciclohexil etileno diamina (P.E. 21,8 milibares = 123°C; Patente Inglesa número 614.164 del 29 de julio de 1944).

25

El producto solidifica después de enfriamiento. Se lava con éter y se recristaliza en alcohol en forma de agujas blancas largas y finas que funden con descomposición hacia los 225°C.

Los puntos de fusión de los clorhidratos han sido determinados en tubos cerrados en el aparato de punto de fusión de Gallenkamp.

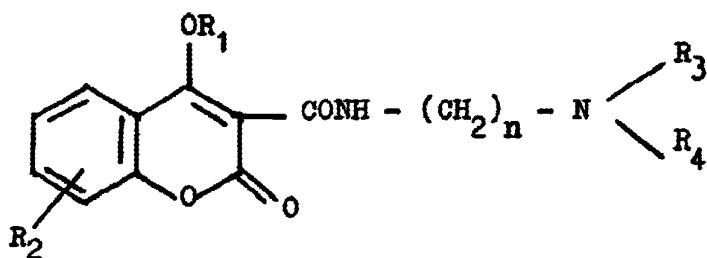
23



EJEMPLO 41

El procedimiento de preparación descrito en este ejemplo es aplicable a las carboxamidas de la fórmula

5

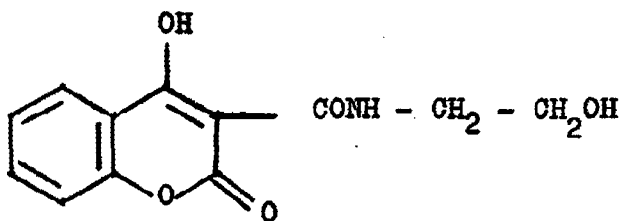


10

en la cual  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados indicados anteriormente.

a) (Etanol) carboxamido-3 hidrox-4 cumarina

15



20

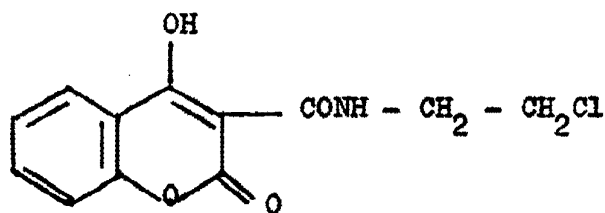
Se calienta progresivamente, destilando el alcohol formado en la reacción, una mezcla íntima de 5 g (0,47 moles) de hidrox-4 cumarina carbonato de etilo-3 con 1,4 g (0,51 moles) de etanolamina.

25

La destilación del etanol se termina al cabo de 40 minutos de calentamiento a 165°C. La pasta amarillo vídrioso obtenida por enfriamiento de la mezcla de reacción, se recristaliza en alcohol. Después de la eliminación de un insoluble, se obtienen cristales blancos de punto de fusión 118°C.

b) (Beta-cloroetil) carboxamido-3 hidrox-4 cumarina

*Handwritten signature or initials in the bottom right corner.*



5

En 13,8 g (0,055 moles) del producto precedente puestos en suspensión en 135 cm<sup>3</sup> de benceno, se añaden, go ta a gota, 8,4 g (0,066 moles) de cloruro de tionilo en 80 cm<sup>3</sup> de benceno.

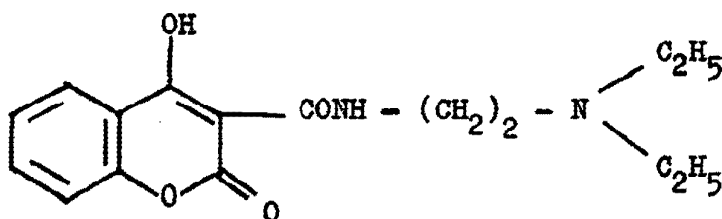
10

Se calienta entonces durante 3 horas a reflujo. Después de filtración se elimina el benceno bajo vacío, y el residuo obtenido se recristaliza en alcohol. Se obtienen agujas de color amarillo claro que funden a 148°C, muy solubles en caliente en bicarbonato sódico al 10%. El rendimiento de (beta-cloroetil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina es del 75%.

15

20

La condensación del compuesto preparado en b) con una amina de la fórmula  $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$  se efectúa según el modo de operación seguido en el caso de la preparación de la (N-dietilamino etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina.



25

Se calientan durante 10 horas a reflujo, 5,4 g (0,02 moles) de (Beta-cloro etil) carboxamido-3 hidroxi-4 cumarina con 3,6 g (0,05 moles) de dietilamina en solución en 100 cm<sup>3</sup> de isopropanol y en presencia de 2,7 g (0,02 moles) de carbonato potásico anhidro. Se filtra y,

30



después, se recoge en alcohol hirviendo y se deja cristalizar en frío. Después de una segunda recristalización, se obtienen cristales blancos que funden a 154°C.

5 El punto de fusión de este clorhidrato es de 225°C. Este punto de fusión no es rebajado en fusión mixta con una muestra preparada a partir de la base cuyo método de preparación se describe en el ejemplo 2.

10 La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 5 de Abril de 1.963, bajo el número P.V. 930.612 y 12 de Marzo de 1.964, número P.V. 967.044, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

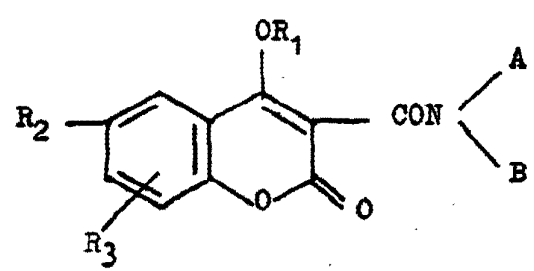
15

N O T A

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 siguientes:

20 1.- Procedimiento de preparación de nuevas cumarinas de la fórmula

25



30

en la cual

293294



$R_1$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y radicales alcohilo inferiores;

$R_2$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y halógenos;

5  $R_3$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, halógenos, radicales alcohilo inferiores y el radical nitro;

10 A es un miembro del grupo constituido por los átomos necesarios para completar en combinación con B y con el átomo de nitrógeno adyacente, un ciclo N - alcohol

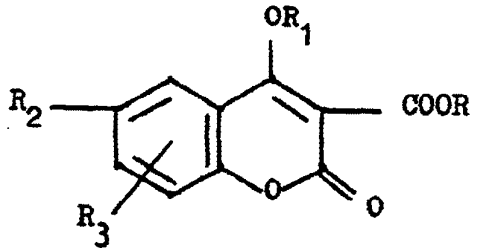
piperacino, y el radical  $-(CH_2)_n - N \begin{matrix} / R_4 \\ \backslash R_5 \end{matrix}$  en la cual

15 n es un número entero comprendido entre 2 y 6,  $R_4$  es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, radicales alcohilo, alqueni-  
 20 lo, cicloalcohilo y el primer eslabón unido al átomo de nitrógeno adyacente de un núcleo heterocíclico saturado y,  $R_5$  es un miembro del grupo constituido por los radicales alcohilo, alqueni-  
 25 lo, cicloalcohilo, hidroxi- alcohilos inferiores, arilo y el último eslabón unido al átomo de nitrógeno adyacente de un núcleo heterocíclico saturado;

y B es un miembro del grupo constituido por hidrógeno y los átomos necesarios para completar en combinación con A y con el átomo de nitrógeno adyacente, un ciclo N - alcohol - piperacino,

caracterizado porque se condensa en caliente un éster de alcohilo de la fórmula

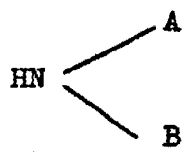
298294



en la cual R es un radical alcoholo;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados anteriores, con un derivado aminado de la fórmula

10

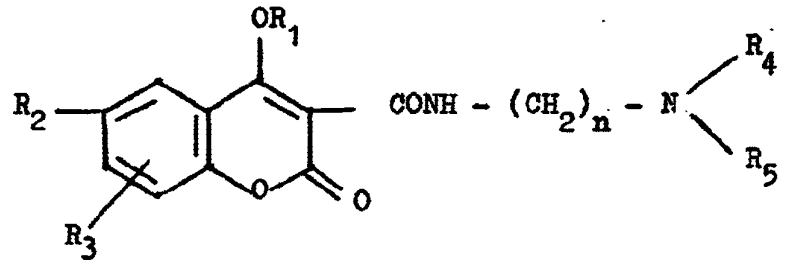


en la cual A y B tienen los mismos significados anteriores.

15

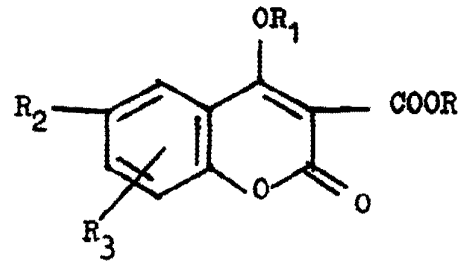
2.- Procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general

20



en la cual n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados anteriores, caracterizado porque se condensa en caliente un éster de alcoholo de la fórmula

25



30

298294



en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen los mismos significados anteriores, con un amino-alcohol de la fórmula H<sub>2</sub>N - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - OH en la cual n tiene los valores precedentes y, después, se substituye por un halógeno el radical hidroxilo del compuesto obtenido, y se hace reaccionar el intermediario halogenado sobre una amina de la fórmula

5

$$\text{H}_2\text{N} \begin{cases} \text{R}_4 \\ \text{R}_5 \end{cases}$$
 en la cual R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen los mismos significados anteriores.

10

3.- Procedimiento de preparación de nuevas cumarinas.

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

15

Esta Memoria consta de cincuenta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

25 JUN 1964

*[Handwritten signature]*

298294

*[Handwritten initials]*