

P.- 36.679

Serie 1401
P. V. 84819

347513

Memoria descriptiva



26 DIC: 1967

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

entidad / de nacionalidad francesa

con domicilio en 115, Avenue Lacassagne, Lyon, Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CARBOXAMIDAS-TIUCUMARINAS"

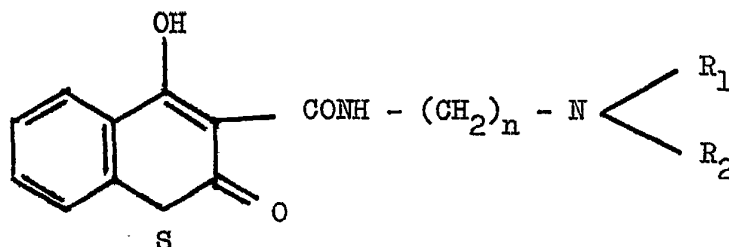
(Clase Internacional C07d A61k)

19.12.67.



El presente invento concierne a nuevas tiocumarinas sustituidas, en particular carboxamidas tiocumarinas, así como a sus procedimientos de invención.

Estos nuevos compuestos del invento están representados por la fórmula



En la cual n es un número entero a lo sumo igual a 4; R₁ es un miembro del grupo constituido por el hidrógeno, los radicales alquilos, y el primer eslabón unido al átomo de nitrógeno adyacente de un núcleo heterocíclico saturado que contiene este átomo de nitrógeno, tal como la morfolina y la piperidina;

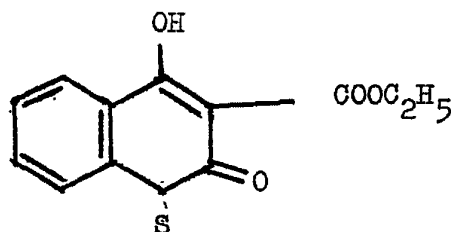
15

R₂ es un miembro del grupo constituido por los radicales alquilos, hidroalquilos inferiores y el último eslabón unido al átomo de nitrógeno del núcleo heterocíclico citado.

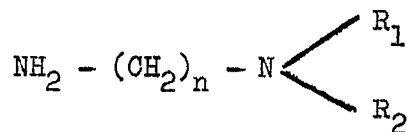
20

Estas carboxamidas pueden prepararse conforme al invento por condensación de una hidroxí-4 carbalcoxi-3 tío-1 cumarina, de preferencia la hidroxí-4 carbetoxi-3 tío-1 cumarina, de fórmula

25



19.12.67. Con una amina de fórmula



5 en la cual n, R₁ y R₂ tienen los mismos significados que anteriormente.

Según un modo de puesta en práctica preferido del invento, se efectúa una condensación térmica, realizando a la vez la destilación simultánea del alcohol formado.

10 La hidro-4 carbetoxi-3 tio-1 cumarina ha sido citada ya en la publicación de C. Mentzer y Coll. (Bull. Soc. Chim. de France 1945, P. 430). Sin embargo, los autores no han aislado este cuerpo en el estado puro, y no precisan, pues, sus constantes físicas.

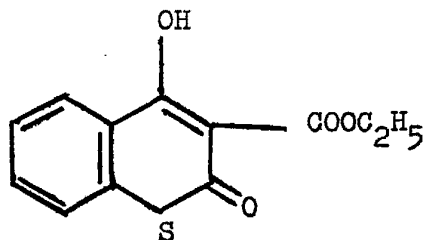
15 Este compuesto se ha obtenido según el invento realizando condiciones experimentales que permiten aislarlo en estado puro. Este procedimiento consiste en la reacción del sodio con el malonato de etilo, seguida de la condensación del derivado sodado obtenido con un halogenuro del
20 ácido acetil tio salicílico, tal como el cloruro.

Las tio cumarinas del invento poseen interesantes propiedades fibrinolíticas y coleréticas. En particular, la (N-etil morfolino) carboxamida-3 hidroxi-4 tio-1 cumarina posee una potente actividad colerética.

25 Se dan a continuación ejemplos que ilustran el invento a título no limitativo.

EJEMPLO 1

Hidroxi-4 carbetoxi-3 tio-1 cumarina



5

Se solubilizan 21,4 g (0,1 mol) de cloruro de ácido acetil tiosalicílico, P. E. un milibar = 150°C, (obtenido por acción de P Cl₅ en CS₂ o en un exceso de SOCl₂ sin disolvente) en 200 ml de éter seco.

10

Se envía esta solución, gota a gota, a malonato de etilo sodado, obtenido a su vez por acción de 6,9 g (0,3 at/g) de sodio sobre 48 g (0,3 mol) de malonato de etilo en 250 ml de éter seco. Después de 16 horas de reflujo, se vierte la mezcla de reacción en el agua, se decanta el éter y se acidifica la fase acuosa con HCl. El compuesto oleoso obtenido cristaliza después de algunas horas. Después de recristalización, el producto funde a 117°C. (Hexano o etanol).

15

Análisis ponderal.

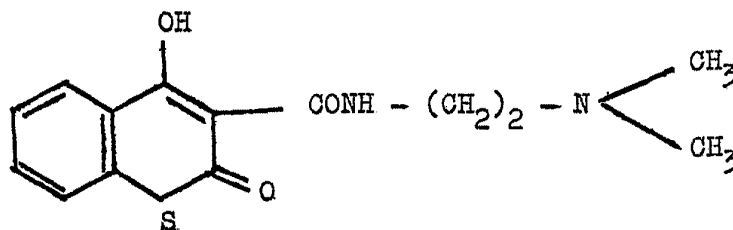
20

	Para C ₁₂ H ₁₀ O ₄ S	
	C%	H%
Calculado	57,60	4,00
Hallado	57,84	3,92

EJEMPLO 2

25

(N-dimetil-amino etil) carboxamida-3 hidroxi-4 tio-1-cumarina



30
19.12.67.



En un matraz de destilación, se colocan: 7,5 g (0,03 mol) de hidroxí-4 carbetoxi-3 tio-1 cumarina, y 3,0 g (0,033 mol) de N,N-dimetiletileno diamina (P. E. = 101-1042C - El Crisol, 7,19-23 1953) y se lleva a 130-1502C destilando el alcohol de reacción.

5

Se calienta aproximadamente una hora y se destilan bajo vacío las últimas fracciones volátiles. Se recoge la masa por medio de alcohol hirviente y se deja cristalizar en el refrigerador.

10

El compuesto obtenido a 1412C con un rendimiento de 6,4 g, o sea 73%.

El clorhidrato obtenido por una corriente de HCl gaseoso en la solución alcohólica de la base, cristaliza en escamas blancas que funden a 236-2382C (tubo sellado).

15

Análisis ponderal

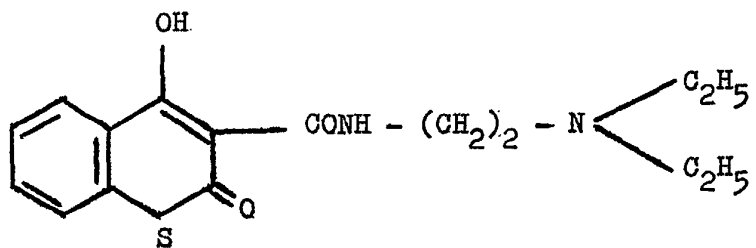
	Para C ₁₄ H ₁₆ O ₃ SN ₂ , HCl			
	C%	H%	N%	S%
Calculado	51,15	5,21	8,52	9,75
Hallado	51,08	5,24	8,49	9,66

20

EJEMPLO 3

(N-dietil amino etil) carboxamida-3 hidroxi-4 tio-1 cumarina

25



En un matraz de destilación, se colocan: 5 g (0,02 mol) de tio-1 carbetoxi-3 cumarina y 2,55 g (0,022 mol) de

30

19.12.67.



N,N-dietil etilenodiamina (P. E. = 144-145°C, J. Am. Chem. Soc. 67, 539, 1945).

5 Se lleva la temperatura progresivamente hacia 130°C, destilando el alcohol formado. Se evaporan bajo vacío los productos volátiles y se recogen por medio de alcohol hirviente para obtener después de cristalización, 68% de producto que funde a 97-98°C.

El clorhidrato correspondiente funde a 218-220°C.

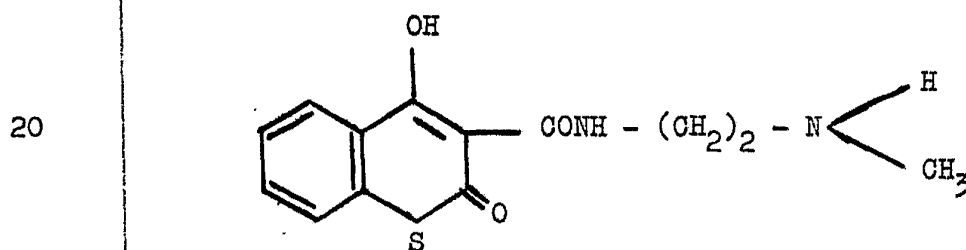
10 Análisis ponderal

Para $C_{16}H_{20}N_2O_3S$, HCl

	C %	H %	N %
Calculado	53,86	5,93	7,85
Hallado	53,99	6,00	7,76

15 EJEMPLO 4

(N-metil amino etil) carboxamida-3 hidroxi-4 tio-1 cumarina



25 Se aplica la técnica precedente a 6,25 g (0,025 mol) de hidroxi-4 carboxamida-3 tio-1, cumarina y 2,0 g (0,027 mol) de N-metil etileno diamina (de los establecimientos FLUKA).

Se obtienen 5,6 g, o sea 80% del compuesto deseado, que funde a 207-209°C. Su clorhidrato funde a 208-210°C (tubo sellado)

19.12.67.



Análisis ponderal

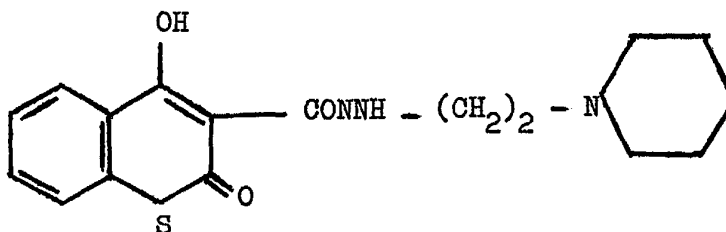
Para $C_{13}H_{14}N_2O_3S, HCl$

	C %	H %	N %
Calculado	49,62	4,80	8,90
Hallado	49,58	4,90	8,96

EJEMPLO 5

(Piperidino-N-etil) carboxamida-3 hidroxi-4

tio-1 cumarina



Se calientan a 150°C destilando el alcohol formado 7,5 g (0,03 mol) de hidroxi-4 carboxamida-3 tio-1 cumarina con 4,2 g (0,033 mol) de amino-1 piperidino-2 etano (P.E. bajo 12 milibares: 58-61°C-Dok. Akad. Nauk. U.R.S.S., 59, 489-492, 1948).

La reacción se termina en una hora. Se obtienen finas agujas blancas, que funden a 122°C (alcohol etílico). Rendimiento: 6,9 g (69%).

El clorhidrato correspondiente funde a 242 - 244°C, y es muy soluble en el agua.

Análisis ponderal

Para $C_{17}H_{20}N_2O_3S, HCl$

	C %	H %	N %
Calculado	55,38	5,74	7,60
Hallado	55,40	5,54	7,48

EJEMPLO 6

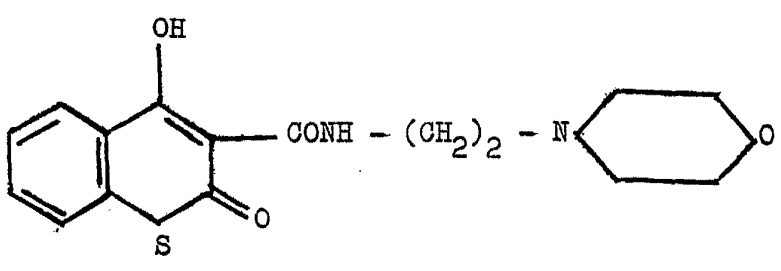
(Morfolino-N-etil-) carboxamida-3 hidroxi-4

30
19.12.67.



tio-1 cumarina

5



Se calienta a 150°C durante 1 h. 30:

10

12,5 g (0,05 mol) de hidroxí-4 carboxamido-3-tio-1 cumarina, y 7,15 g (0,055 mol) de amino-1 morfolino-2 etano (P.E. bajo 7,5 milibares = 69°-70°; Dok. Akad. Nauk U. R. S. S., 59, 489-492, 1948).

Se termina la condensación calentando 15 minutos bajo vacío de 15 milibares.

15

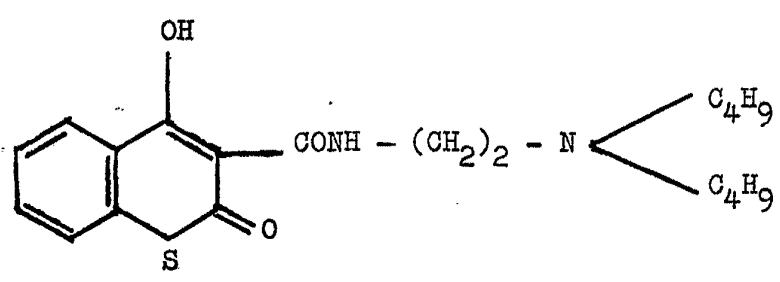
Se solubiliza la masa en 400 ml de etanol. El compuesto obtenido, después de cristalización en el refrigerador, funde a 141°C. Después de puesta nuevamente en solución en el etanol y burbujeo de HCl gaseoso, se obtienen: 16,9 g (91%) del clorhidrato correspondiente que funde a 251°C (tubo sellado aparato Gallenkamp).

20

EJEMPLO 7

(di-n-butil amino etil) carboxamida-3 hidroxí-4 tio-1 cumarina

25



30
19.12.67.

4 g (0,016 mol) de hidroxí-4 carboxamido-3 cumarina y 3,3 g



(0,018 mol) de N,N di-n-butil etileno diamina (Eb bajo 17,7 milibares = 99°C) conducen en las mismas condiciones que anteriormente a 4 g de compuesto (66,6%) que funden a 72°C. El clorhidrato correspondiente funde a 159°C.

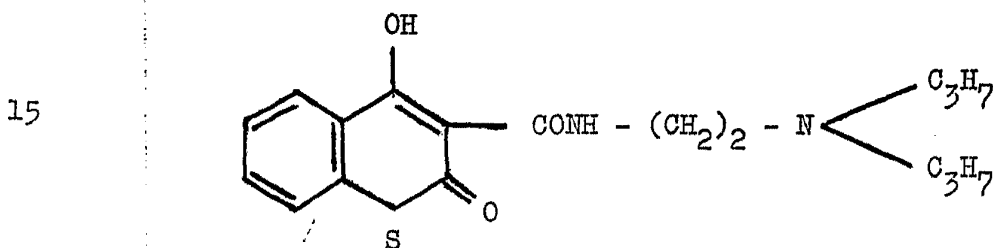
5 Análisis ponderal

Para $C_{20}H_{28}N_2O_3S$, HCl

	C %	H %	N %
Calculado	63,80	7,49	7,44
Hallado	63,79	7,54	7,42

10 EJEMPLO 8

(di n-propil amino etil) carboxamida-3 hidroxi-4 tio-1 cumarina



20 Este compuesto, que funde a 57°C, ha sido obtenido con un rendimiento de 70% por condensación térmica, destilando el alcohol de reacción, a partir de 5 g (0,02 mol) de hidroxi-4 carboxi-3 tio-1 cumarina y 3,5 g (0,022 mol) de N, N-di n-propil etileno diamina (P.E. bajo 39,4 milibares = 87-88°C) (Proc. Acad. Sci. U.R.S.S. 25 55, 315-317, 1947).

El clorhidrato correspondiente funde a 201°C.

Análisis ponderal

Para $C_{18}H_{24}O_3N_2S$

	C %	H %	N %
30 Calculado	62,04	6,94	8,04
Hallado	61,83	6,75	8,12

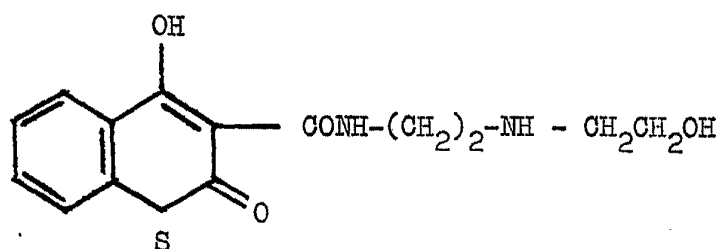
19.12.67.



EJEMPLO 9

(hidroxi-2' etil) amino-2 etil/ carboxamida-3
hidroxi-4 tio-1 cumarina

5



10

Operando como en el ejemplo precedente con 2,5 g (0,024 mol) de N (hidroxi-2 etil) etileno diamina (P.E. bajo 12 milibares = 128-132°C, Doklady Akad. Nauk. U.R.S.S., 59, 489, 1948), se obtiene este compuesto con un rendimiento de 69% que funde a 176°C. El clorhidrato correspondiente funde a 225°C (tubo sellado).

15

Análisis ponderal

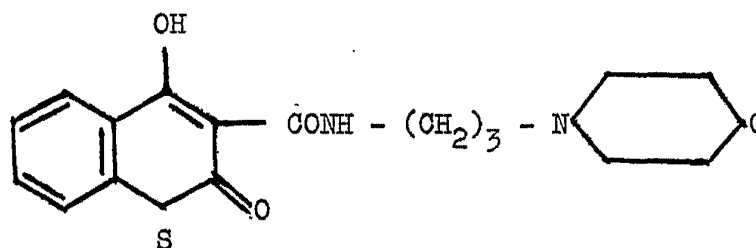
Para $C_{14}H_{16}O_4N_2S, HCl$

	C %	H %	N %
Calculado	48,76	4,97	8,13
20 Hallado	48,92	5,12	8,05

EJEMPLO 10

(Morfolino - N propil) carboxamida-3 hidroxi-4
tio-1 cumarina

25



30
19.12.67.

Se opera como en los ejemplos precedentes con



26 011-15

5 g (0,02 mol) de hidroxí-4 carbetoxi-3 tio-1 cumarina y 3,2 g (0,022 mol) de amino-1 morfolino-3 propano (P.E. bajo 0,5 milibares = 63°C).

5 La base libre obtenida funde a 96°C con un rendimiento de 64%.

El clorhidrato correspondiente funde a 250°C.

Análisis ponderal

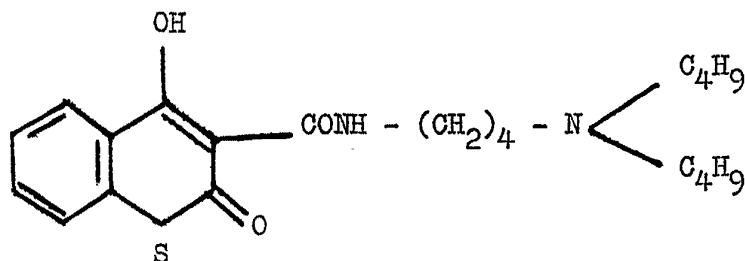
Para $C_{17}H_{20}N_2O_4S, HCl$

	C %	H %	N %
10 Calculado	53,05	5,50	7,25
Hallado	53,20	5,63	7,15

EJEMPLO 11

(N-di n-butilamino butil) carboxamida-3 hidroxi-4 tio-1 cumarina

15



20

2,5 g (0,01 mol) de carbetoxi-3 hidroxi-4 tio-1 cumarina y 2,2 g (0,011 mol) de di-n butilamino butilamina (P.E. bajo 16 milibares = 125-127°C), tratada como anteriormente, han dado, con un rendimiento de 70,5%, el compuesto que funde en el estado de base a 60-62°C.

25

El clorhidrato correspondiente funde a 125°C (tubo sellado)

19.12.67.



Análisis ponderal

Para $C_{22}H_{32}N_2O_3S, HCl$

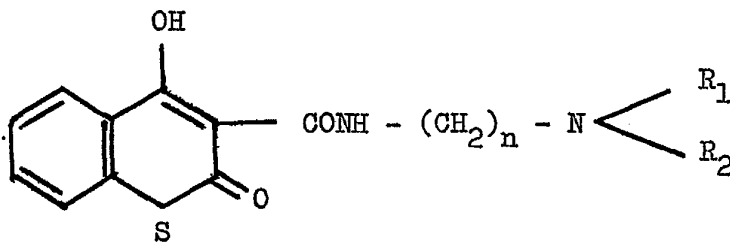
	C %	H %	N %
Calculado	59,93	7,54	6,35
5 Hallado	59,25	7,50	6,55

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 24 de Noviembre de 1966, bajo el número PV 84.819, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

10 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:

15 1.- Procedimiento de preparación de los compuestos representados por la fórmula



en la cual n es un número entero a lo sumo igual a 4;

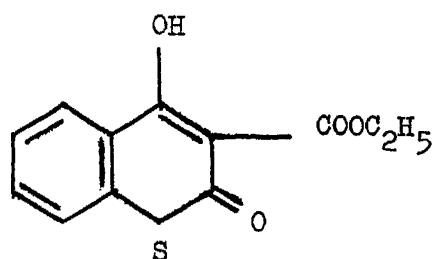
17
19.12.67.

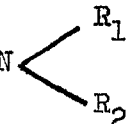
R_1 es un miembro del grupo constituido por el



hidrógeno, los radicales alcoholos y el primer eslabón unido al átomo de nitrógeno adyacente de un núcleo heterocíclico que contiene este átomo, de preferencia la morfolina y la piperidina;

5 R_2 es un miembro del grupo constituido por los radicales alcoholos, hidroxil alcoholos inferiores y el último eslabón está unido al átomo de nitrógeno del núcleo heterocíclico citado, caracterizado por que se condensa una hidroxil-4 carbalcoxi-3 tio-1 cumarina, de
10 preferencia la hidroxil-4 carbetoxi-3 tio-1 cumarina, de fórmula



con una amina de fórmula $H_2N - (CH_2)_n - N$  en la cual n, R_1 y R_2 tienen los mismos significados que anteriormente.

15 2.- Procedimiento de preparación de la hidroxil-4 carbetoxi-3 tio-1 cumarina, que consiste en la reacción del sodio con el malonato de etilo, seguida de la condensación del derivado sodado obtenido con un halogenuro del ácido acetiltiosalicílico.

20 3.- Procedimiento de preparación de carboxamidas-tiocumarinas.

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

23
19.12.67.



269

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid,

26 ~~1967~~

P. A.

~~Alberto de Elzaburu~~

19.12.67.

G.D.S.