

348152 P - 36.890

Série 1406/1510

P.V. 87.213 at PV 127.915

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de LIPHA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

entidad / ~~nacionalidad~~ francesa.

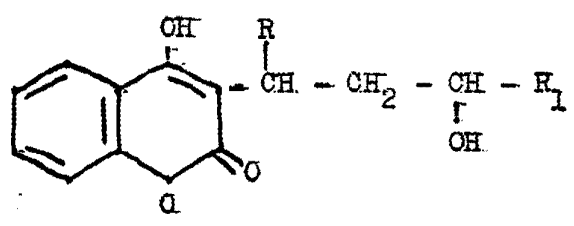
con domicilio en 115 Avenue Lacassagne, Lyon, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE HIDROXI-4-CUMARI

NAS" (Clase Internacional CO7d A61k)



El presente invento concierne a nuevos derivados de hidroxí-4-cumarina, y a sus procedimientos de preparación. Estos nuevos compuestos están representados por la fórmula general (I)



en la que R es un miembro del grupo constituido por los radicales tienilo, metil-tienilo, halotienilo y nitrotienilo; R₁ es un miembro del grupo constituido por los radicales metilo, fenilo, halofenilo, nitrofenilo, difenilo, halodifenilo y nitrodifenilo.

Estas nuevas hidroxí-4-cumarinas sustituidas poseen muy poderosas actividades anticoagulantes orales del tipo antivitamínico K, y son utilizables a este título, pero también como raticidas.

Se ha descubierto que la reducción del grupo carbonilo de las moléculas intermedias a un grupo carbinol aumenta de una manera muy importante la actividad hipoprotrombinémica de estos compuestos.

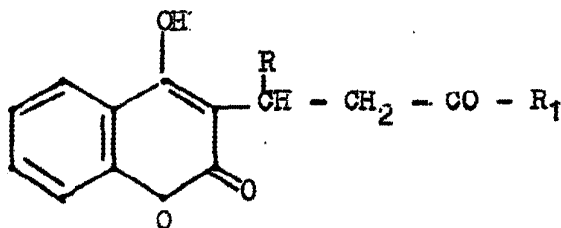
Además, se ha observado que en la serie de las tienil hidroxí-4-cumarinas, la presencia de ciertos sustituyentes, en particular halógenos, refuerza de manera notable la facultad de disminuir el grado de protrombina de la sangre, poseída por estos compuestos.

Los compuestos de la fórmula general I son moléculas que poseen dos carbonos asimétricos, y que tienen puntos de fusión poco elevados. Se ha supuesto que estos derivados están formados, presumiblemente, por una mez-



5 cla. de dos diastereoisómeros racémicos posibles. En ciertos casos, tal como se ha precisado en los ejemplos, se ha aislado uno de los isómeros con punto de fusión más elevado. Se ha verificado que la actividad hipoprotrombínica es idéntica para las dos formas.

Los compuestos cetónicos intermedios de fórmula general (II)



10 en la que R y R₁ tienen los mismos significados que en la fórmula (I), están señalados como compuestos intermedios de síntesis.

Estos son obtenidos por condensación de la hidroxí-4 cumarina con una cetona alfa-etilénica de fórmula general (III)



15 en la que R y R₁ tienen los mismos significados que precedentemente.

20 Esta condensación, según el método de Michael, puede efectuarse en presencia de agentes alcalinos minerales u orgánicos. Se realiza preferentemente en presencia de vestigios de hexametilenoimina en medio acuoso o hidroalcohólico o de una pequeña cantidad de piperidina en dioxano como disolvente.

25 La reducción de los compuestos intermedios de fórmula II a alcohol puede efectuarse ya por acción del isopropilato de aluminio en el seno del isopropanol, ya por acción de un hidruro de metal alcalino y de boro, tal como



el borohidruro de sodio o de potasio.

5
10
15
20
25

Ciertas cetonas alfa-etilénicas, utilizables especialmente en la preparación de los compuestos del invento, son por su parte nuevas y, a este título, constituyen igualmente parte del invento. Estas son, en particular, derivados que entran dentro del marco de la fórmula general III, en particular las para-clorofenil-1-(cloro-5' tienil-2')-3 propeno-2 ona-1, fenil-1 (bromo-5' tienil-2')-3 propeno-2 ona-1, fenil-1 (metil-5' tienil-2')-3 propeno-2 ona-1, para-bromo-fenil-1-(bromo-5' tienil-2')-3 propeno-2 ona-1, bromo-5' tenilideno p-(bromo-4' fenil) acetofenona, tenilideno p-(bromo-4' fenil) acetofenona, cloro-5' tenilideno p-(cloro-4' fenil) acetofenona.

15
20

Estas cetonas alfa-etilénicas se obtienen por condensación del tenaldehído-2 o de un halo-5 tenaldehído-2 con una cetona de fórmula $\text{CH}_3\text{-CO-R}_1$, en la que R_1 tiene los significados anteriores en presencia de un agente alcalino.

20
25

La investigación de la actividad anticoagulante de los nuevos derivados de la hidróxi-4 cumarina del invento se ha efectuado con conejos. Cada ensayo se conduce sobre un lote o serie de cinco conejos que reciben el producto que ha de ser ensayado. Paralelamente, cinco conejos reciben la sustancia patrón, que es la (fenil-1' acetil-2') etil-3 hidróxi-4 cumarina ("Warfarino"), y un conejo testigo no recibe producto.

30

Se investiga la dosis de carga única que disminuye el grado de protrombina, para al menos 3 animales entre 5 de un lote, en una cantidad entre 15 y 35%. Los tiempos de Quick son determinados todos los días después de tomar

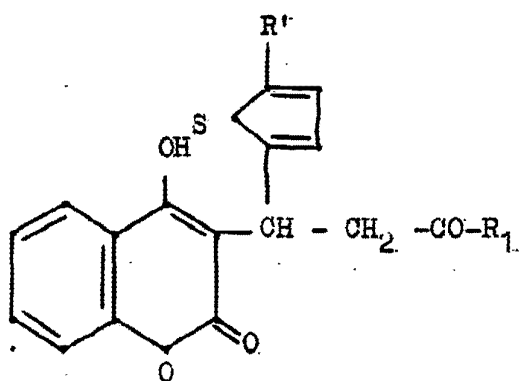


o sacar sangre venosa de la vena marginal de la oreja.

Se afecta a la sustancia patrón del coeficiente 100.

La Tabla I siguiente da los resultados obtenidos con los compuestos de la fórmula II.

T A B L A I

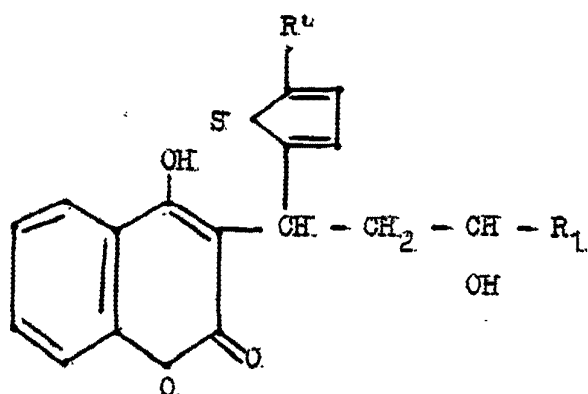


| | |
|--|-----|
| Patrón | 100 |
| $R' = \text{Br} ; R_1 = \text{CH}_3$ | 250 |
| $R' = \text{Cl} ; R_1 = \text{CH}_3$ | 25 |
| $R' = \text{H} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ | 5 |
| $R' = \text{H} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-F (p)}$ | 25 |
| $R' = \text{Cl} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl (p)}$ | 200 |
| $R' = \text{Br} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ | 8 |
| $R' = \text{Br} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-Br (p)}$ | 160 |
| $R' = \text{Br} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br (p)}$ | 80 |



La Tabla II muestra la eficacia de los compuestos del invento de fórmula general I

TABLA II



Coefficiente

5

| | |
|---|-------|
| Patrón. | 100 |
| $R^u = \text{Br} ; R_1 = \text{CH}_3$ | 550 |
| $R^u = \text{Cl} ; R_1 = \text{CH}_3$ | 40 |
| $R^u = \text{H} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ | 80 |
| $R^u = \text{H} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-F (p)}$ | 80 |
| 10 $R^u = \text{Cl} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl (p)}$ | 800 |
| $R^u = \text{Br} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ | 80 |
| $R^u = \text{Br} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-Br (p)}$ | 800 |
| $R^u = \text{Br} ; R_1 = \text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Br (p)}$ | 4 000 |

15

La actividad raticida de ciertos compuestos ha sido estudiada sobre lotes de ratas blancas adultas. Estos lotes son de 10 animales. Los animales reciben, durante un día, trigo que contiene el compuesto a estudiar en la con



centración de 0,005 %, después de haber recibido durante varios días una alimentación de trigo ordinario. El alimento envenenado es reemplazado, a partir del 2º día, por granos ordinarios.

5 Con la (hidroxi-4' cumarinil-3')-3 (bromo-5" tienil-2")-3-(bromo-4' parabifenilil)-1-propanol-1, la mortalidad ha sido de 10 muertos entre 10, entre los días 6º y 10º después del consumo de alimentos envenenados.

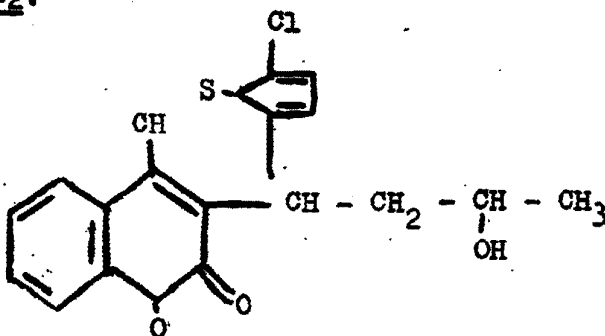
10 Los cebos envenenados han sido preparados por impregnación del trigo con una solución alcohólica del compuesto a estudiar, y seguidamente han sido secados en estufa y coloreados con una solución oleosa de colorante.

15 La preparación según este ejemplo no es limitativa, y la formulación puede realizarse por humectación de un soporte consumible por los roedores con una solución del compuesto en un disolvente cualquiera, que no presenta poder repulsivo. Igualmente, el producto puede ser administrado bajo forma de veneno de pista o de rastro en un polvo que se adhiere al animal, o por envenenamiento del agua para beber.

20 EJEMPLO 1

(hidroxi-4' cumarinil-3')-4-(cloro-5" tienil-2")

25 -4 butanol-2.





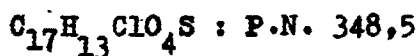
a) (Hidroxí-4& cumarinil-3')-4 (cloro-5" tienil-2")-4

butanona-2. Se utiliza, como producto de partida, la clo
ro-5 tenilideno acetona, compuesto citado por S.B. BRITTON
y W. L. NOBLES, J. Miss Acad. Sci. 6, 36-7, 1954-60. Los
autores no precisan ninguna característica física del pro
ducto. Se han determinado las constantes siguientes: -
127° C bajo 1 milibaria para el punto de ebullición, y -
50° C (en hexano) para el punto de fusión. Se calientan
durante 4 horas, bajo agitación y reflujo: 10,2 g (0,054
moles) de cloro-5 tenilideno acetona, con 9,77 g (0,06 mg
les) de hidroxí-4 cumarina, en 90 ml de agua, y 50 mg de
hexametileno imina. Al enfriar, el aceite pardo que se de
canta se solidifica.

Se disuelve este producto en acetona, después se
precipita con 2 volúmenes de agua. Después de filtración
con succión y secado, es recristalizado en benceno.

Rendimiento: 13,5 g; o sea 70,5 % del producto
buscado, que funde a 142° C (tubo cerrado a la lámpara o
herméticamente).

Análisis ponderal:



| | C % | H% | Cl% |
|------------|-------|------|-------|
| Calculado | 58,56 | 3,75 | 10,17 |
| Encontrado | 58,70 | 3,90 | 10,03 |

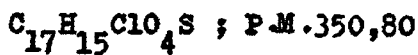
b) 7 g (0,02 moles) del compuesto antes obtenido son re
ducidos con 12,4 g (0,06 moles) de isopropilato de alumi
nio en 150 ml de isopropanol. Después de 1 hora de reflu
jo, la solución es vertida sobre hielo y acidificada con
HCl.



Después de recristalización en la mezcla de acetona y agua, se obtienen 5,5 g de producto blanco (78,5%) que funde a 75° C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:

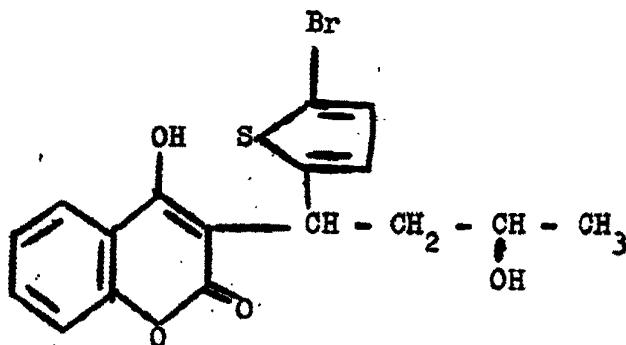
5



| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 58,20 | 4,31 |
| encontrado | 58,04 | 4,14 |

EJEMPLO 2.- (Hidroxi-4' cumarinil-3')-4 (bromo-5" tienil-2")-4 butanol-2

10



15

a) en un matraz de fondo redondo de 500 ml, con agitación y un refrigerante a reflujo, se introducen o colocan 16,2 g (0,1 moles) de hidroxi-4 cumarina, 21 g (0,08 moles) de bromo-5 tienilideno acetona (P. de f. = 63°C - G. PAPPALARDO, Gazz. Chim. Ital. 89, 549, 1959) y 0,08 g de hexametileno-imina.

20

25

Se calienta a reflujo durante 4 horas. Seguidamente se deja decantar la fase oleosa orgánica que solidifica al enfriar.

30

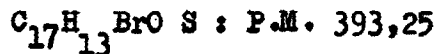
Se disuelve esta masa en frío en 400 ml de acetona, se filtra y se añaden 2,5 volúmenes de agua. Se deja en reposo durante 16 horas, y se filtra con succión el producto que cristaliza.



Una muestra analíticamente pura es obtenida por recristalización en una mezcla de partes iguales de agua y acetona; rendimiento: 67 %.

La (hidroxi-4' cumarinil-3')-4-(bromo-5" tienil-2")-4-butatona-2 se presenta en forma de cristales blancos finos, que funden a 128° C en tubo cerrado herméticamente (aparato Gallenkamp).

Análisis ponderal:

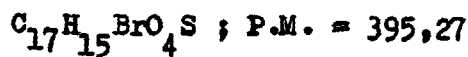


| | C % | H % | Br % |
|------------|-------|------|-------|
| calculado | 51,93 | 3,33 | 20,33 |
| encontrado | 52,03 | 3,45 | 20,16 |

b) 7,8 g (0,02 moles) de (hidroxi-4' cumarinil-3')-1 (bromo-5" tienil-5")-1 butatona-3, antes obtenido, son reducidos en isopropanol anhidro con 12,4 g (0,06 moles) de isopropilato de aluminio.

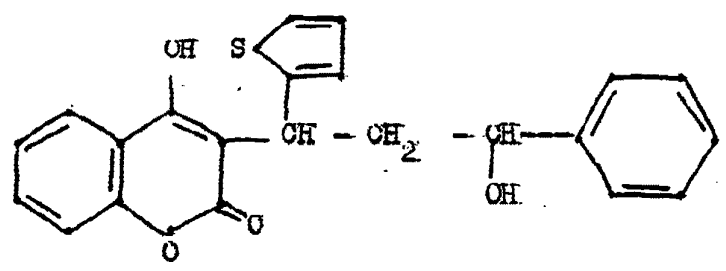
El producto, tratado como en el Ejemplo precedente, y recristalizado en un gran volumen de ciclohexano, se presenta bajo forma amorfa e higroscópica. Su punto de fusión es de 84° C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal:



| | C % | H % |
|------------|-------|------|
| calculado | 51,66 | 3,82 |
| encontrado | 51,47 | 3,69 |

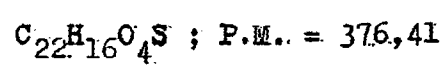
EJEMPLO 3.- (Hidroxi-4' cumarinil-3')-3 (tienil-2")-3 fenil-1-propanol-1



5 a.) 10,7 g (0,05 moles) de fenil-1 (tienil-2')-3 propeno-2-ona-1 (P. de f. = 59°C - J. Org. Chem., 14, 790-7, 1949 por W. S. EMERSON) y 8,91 g (0,055 moles) de hidroxí-4' cumarina son calentados a reflujo en 90 ml de agua, en presencia de 0,1 g de hexametileno imina, durante 4 ho- ras.

10 Después de decantación de la fase orgánica oleosa de color amarillo claro, se introduce la solución en ace- tona, se hace cristalizar con agua y, después de filtra- ción con succión y secado, se recristaliza de nuevo en benceno. El producto cristaliza en forma de finos crista- les blancos después de algunas horas a la temperatura am- biente. El (hidroxí-4' cumarinil-3')-3, (tienil-2')-3 pro- piofenona presenta un punto de fusión de 145°C (tubo ce- rrado herméticamente).

15 Análisis ponderal:



| | C% | H% |
|-------------|-------|------|
| calculado: | 70,20 | 4,28 |
| encontrado: | 70,00 | 4,26 |

20 b.) 7,52 g (0,02 moles) de hidroxí-4' cumarinil-3')-3 (tienil-2')-3 propiufenona son introducidos en 150 ml de isopropanol anhidro. Se añaden bajo agitación, en peque-

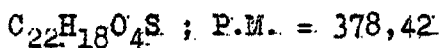


ñas fracciones; 12,4 g (0,06 moles) de isopropilato de aluminio, y se calienta durante 1 hora a reflujo bajo agitación.

La solución es vertida en 600 ml de agua helada, o enfriada a muy baja temperatura, que contiene 20 ml de HCl a 21° Bé; el aceite que decanta es recogido en caliente por una solución de bicarbonato de sodio al 5%. La solución obtenida, decolorada con negro animal o negro de huesos, es filtrada y acidificada. El precipitado blanco obtenido es recogido con éter; esta solución es secada sobre SO_4Na_2 , y se le añaden 2 volúmenes de hexano.

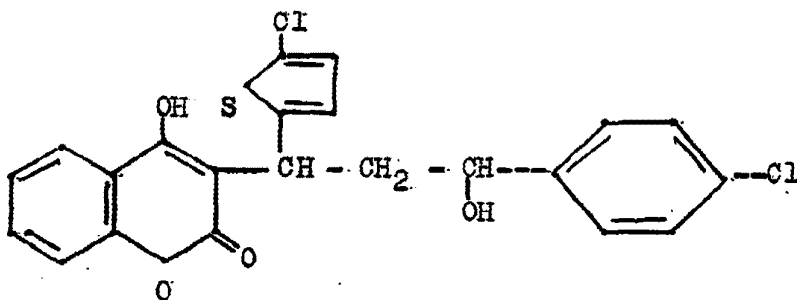
El compuesto esperado cristaliza en forma de finos polvos blancos que funden a 101-105°C (tubo cerrado herméticamente, aparato Gallenkamp). Rendimiento=5,6 g (75%).

Análisis ponderal:



| | C% | H% |
|-------------|-------|------|
| calculado: | 69,83 | 4,79 |
| encontrado: | 69,62 | 4,85 |

EJEMPLO 4.- (Hidroxi-4' cumarinil-3'')-3 (cloro-5' tienil-2'')-3 para-clorofenil-1 propanol-1.



a) Paraclorofenil-1-(cloro-5' tienil-2'')-3 propeno-2.

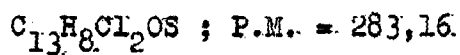
ona-1:

2 DIC



alfa) Este compuesto nuevo ha sido preparado de la manera siguiente: 4,4 g de NaOH en solución 40 ml de agua y 20 ml de etanol son enfriados hasta 12°C, y después se añaden sucesivamente, a esta temperatura, 13,2 g (0,086 moles) de paracloro acetofenona y 12,6 g de cloro-5. tiofeno aldehído-2. Se deja durante 3 horas bajo agitación a la temperatura ambiente, y se filtra con succión el precipitado formado, que es lavado con agua y recristalizado en alcohol. Rendimiento: 18,4 g, o sea 75,7% de producto que funde a 134°C.

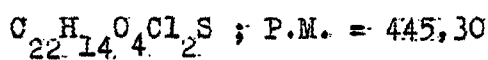
Análisis ponderal:



| | C% | H% |
|-------------|-------|------|
| calculado: | 55,14 | 2,85 |
| encontrado: | 55,07 | 2,78 |

beta) La cetona preparada según alfa es condensada en la cantidad de 14,15 g (0,05 moles) con 8,9 g (0,055 moles) de hidroxí-4' cumarina en el seno de 80 ml de agua, en presencia de 42 mg de hexametileno-imina. Se calienta durante 4 horas a reflujo, y después de recristalización, primero en la mezcla de acetona y agua, y después en benceno, se obtienen: 12,6 g de (hidroxí-4' cumaríní-3')-3 (cloro-5'' tienil-2'')-3 paracloro propiofenona, que funde a 162°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:



| | C% | H% | Cl% |
|-------------|-------|------|-------|
| calculado: | 59,34 | 3,17 | 15,92 |
| encontrado: | 59,55 | 3,33 | 15,70 |



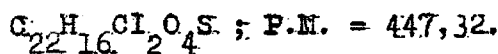
b) 4,45 g (0,01 moles) de (hidroxi-4^r cumarinil-3^t)-3 (cloro-5^{ta} tienil-2^{ta})-3 paracloro propiofenona, en solución en 75 ml de isopropanol, son reducidos con 6,12 g (0,03 moles) de isopropilato de aluminio introducidos bajo agitación, en pequeñas fracciones, a la temperatura ambiente.

Se calienta durante 1 hora a reflujo y, después de enfriar, se vierte en 250 ml de hielo y 15 ml de HCl concentrado. Por reposo, se obtiene un precipitado blanco que es filtrado con succión, lavado con agua, recogido con metanol, y filtrado.

A esta solución se añaden 5 volúmenes de agua, y se deja cristalizar a la temperatura ambiente.

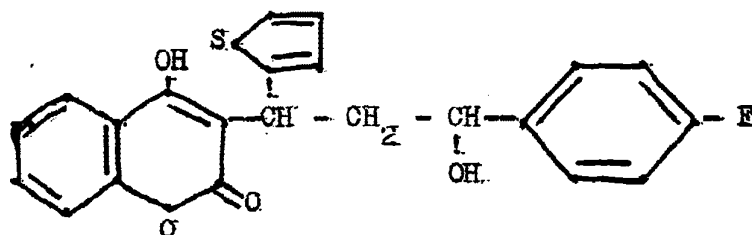
El producto es analíticamente puro y presenta una fusión pastosa a 104° (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 89%.

Análisis ponderal:



| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 59,07 | 3,61 |
| encontrado | 58,94 | 3,82 |

EJEMPLO 5.- (Hidroxi-4^r cumarinil-3^t)-3-(tienil-2^{ta})-3 parafluorofenil-1 propanol-1.



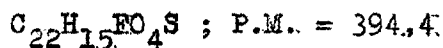


5 a) La parafluoro fenil-1 (tienil-2')-3 propeno-2 ona-1 está mencionada por M. WELSCH y colaboradores, Experiencia, 11, 350, 1955. Sus características no están citadas. Este producto ha sido preparado, con un rendimiento de 81%, a partir de la parafluoro-acetofenona. Su punto de fusión es de 91°C.

10 15,4 g (0,066 moles) de esta cetona han sido calentados a reflujo durante 4 horas con 11,9 g (0,0726 moles) de hidroxil-4 cumarina en el seno de 100 ml de agua en presencia de 60 mg de hexametileno imina.

El producto ha sido purificado. Rendimiento 54%. Punto de fusión (en metanol) = 155°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:



| | C% | H% | F% |
|------------|-------|------|------|
| calculado | 66,99 | 3,84 | 4,82 |
| encontrado | 66,86 | 3,92 | 5,02 |

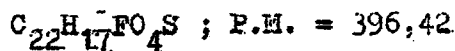
20 b) 10,64 g (0,027 moles) de (hidroxil-4' cumarinil-3')-3 (tienil-2'')-3 parafluoruro propiofenona, preparada en el apartado a), son reducidos en 200 ml de isopropanol con 16,5 g (0,081 moles) de isopropilato de aluminio. Después de 1 hora de reflujo, la solución es vertida en 400 ml de agua helada que contiene 20 ml de HCl concentrado. La fase oleosa es decantada, y recogida con bicarbonato de sodio al 5% a 50°C. La solución alcalina es acidificada. El precipitado blanco es filtrado con succión y recristalizado en mezcla de metanol y agua. Se obtienen 8 g de pro-

25



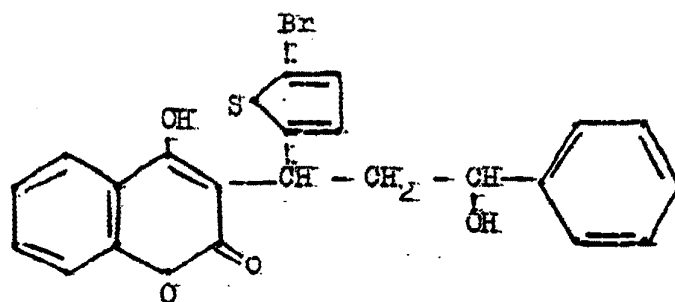
ducto que funde a 75°C (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 77%.

Análisis ponderal:



| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 66,65 | 4,32 |
| encontrado | 66,54 | 4,49 |

EjemPlo 6.- (Hidroxi-4^{ta} cumarinil-3^{ra})-3-(bromo-5^{ta} tienil-2^{na})-3 fenil-1 propanol-1.



a) (Hidroxi-4^{ta} cumarinil-3^{ra})-3-(bromo-5^{ta} tienil-2^{na})-3 propiofenona.

alfa) Fenil (bromo-5^{ta} tienil-2^{na})-3 propeno-2 ona-1.

Este compuesto nuevo ha sido preparado de la siguiente manera:

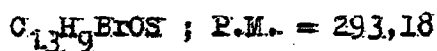
En un matraz de fondo redondo de 500 ml se introducen bajo agitación 7,04 g de NaOH en solución en 70 ml de agua y 40 ml de etanol. Se introducen entonces 18 g de acetofenona (0,15 moles) y se enfría hasta 12°C. Se añaden lentamente 28,65 g (0,15 moles) de bromo-5 formil-2 tiofeno y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente.

El medio es acidificado y el producto, que cristali



za, es filtrado con succión y recristalizado en alcohol. Se obtienen 32,7 g (74%) de la cetona buscada, que funde a 72°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:

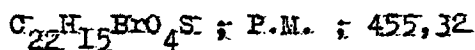


| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 53,25 | 3,10 |
| encontrado | 53,39 | 3,31 |

Beta) 19,53 g de fenil-1 (bromo-5' tienil-2^t)-3 propeno-2 ona-1 (0,066 moles) y 11,88 g (0,0726 moles) de hidróxi-4 cumarina son calentados durante 4 horas a reflujo en 120 ml de agua y 0,133 g de hexametileno-imina.

La fase orgánica solidifica al enfriar. Se recoge con 200 ml de acetona y se hace cristalizar por adición de 4 volúmenes de agua. Después de una noche de reposo, se filtra con succión y se recristaliza en metanol después de ebullición en negro animal o negro de huesos. Se obtienen 16,7 g (55%) de cristales blancos que funden a 164°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:



| | C% | H% | Br% |
|------------|-------|------|-------|
| calculado | 58,04 | 3,32 | 17,55 |
| encontrado | 57,80 | 3,48 | 17,44 |

b) 6,83 g (0,015 moles) de (hidróxi-4^t cumarinil-3^t)-3 (bromo-5^{tt} tienil-2^{tt})-3 propiofenona son reducidos en 200 ml de isopropanol con 9,18 g (0,045 moles) de isopro



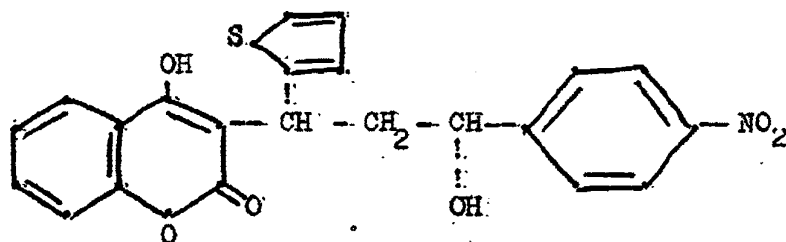
pilato de aluminio. Después de un reflujo de 1 hora, se vierte en 500 ml de agua helada que contienen 20 ml de HCl. El precipitado es filtrado con succión, lavado y recogido con una solución de CO_3HNa al 5% en caliente. Se acidifica, y el compuesto que precipita es disuelto en éter, y a la solución secada se añaden 3 volúmenes de hexano. El producto cristaliza a la temperatura ambiente. Funde a 110-115°C (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 5,2 g (76%).

Análisis ponderal:

$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{BrO}_4\text{S}$; P.M. = 457,3A

| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 57,78 | 3,74 |
| encontrado | 57,73 | 3,90 |

EJEMPLO 7. (Hidroxi-4'-cumarinil-3')-3-(tienil-2')-3 para-nitrofenil-1-propanol-1.



a.) (hidroxi-4' cumarinil-3')-3 (tienil-2')-3 para-nitro propiofenona.

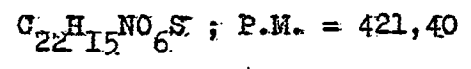
2,59 g (0,01 moles) de para-nitro-fenil-1 (tienil-2')-3 propeno-2-ona-1 (p. de f. = 171°C, Ukrain Khim. Zhur., 27, 379-84, 1961), y 1,78 g (0,011 moles) de hidróxi-4' cumarina, son calentados durante cuatro horas a reflujo en 10 ml de hexano que contienen 0,1 g de pipe-



12 01

ridina. El disolvente es evaporado bajo vacio, y el residuo es recristalizado dos veces en la mezcla de acetona y agua (40-60). El compuesto obtenido funde a 201-202°C (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 1,8 g. o sea 42%.

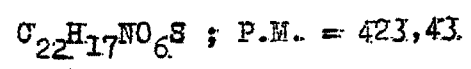
Análisis ponderal



| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 62,70 | 3,59 |
| encontrado | 62,53 | 3,70 |

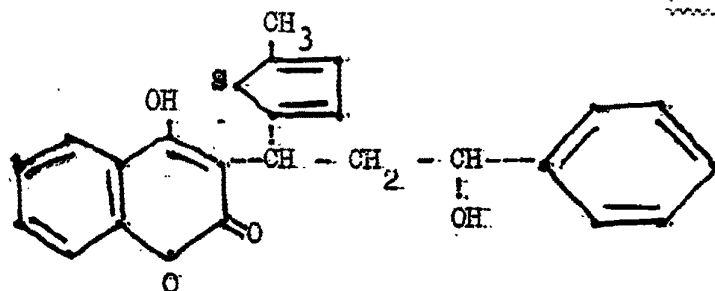
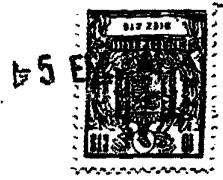
b) 3,4 g (0,008 moles) de (hidroxi-4' cumarinil-3')-3 (tienil-2'')-3 paranitro propiofenona son añadidos a 60 ml de isopropanol anhidro, y son reducidos con 4,9 g (0,024 moles) de isopropilato de aluminio. La solución es vertida en 200 ml de agua y 10 ml de HCl concentrado. El precipitado es disuelto en CO_3HNa y la solución decolorada es acidificada. Recristalizado en metanol y agua, el producto tiene una fusión pastosa a 95°C (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 2,1 g (62%)

Análisis ponderal



| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 62,40 | 4,05 |
| encontrado | 62,22 | 4,12 |

Ejemplo 8. (Hidroxi-4'-cumarinil-3')-3-(metil-5'' tienil-2'')-3-fenil-1-propanol-1



a.) (Hidroxi-4'' cumarínii-3'')-3-(metil-5'' tienil-2'')
-3-propiofenona.

alfa) Preparación de la fenil-1 (metil-5'' tienil-
2'')-3-propeno-2. ona-1.

10,4 g (0,086 moles) de acetofenona en 20 ml de alcohol son añadidos a 4,4 g (0,11 moles) de sosa en 20 ml de agua, y después se añaden a 12-15°C, 10,6 g (0,086 moles) de metil-5 tenaldeo, y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. El producto oleoso es extraído con éter, es secado y destilado. Punto de ebullición 154-155°C/0,55 milibarias. Rendimiento= 62,5%.

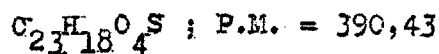
beta) 9,1 g (0,04 moles) de esta cetona son calentados a reflujo durante 4 horas con 7,1 g (0,044 moles) de hidroxi-4 cumarina en 65 ml de agua y 0,032 g de hexametilenoimina.

La fase orgánica oleosa es lavada con agua, y después es cristalizada en una mezcla de acetona y agua. Los cristales obtenidos son recristalizados en metanol, y funden a 142°C (tubo cerrado herméticamente).

12 DIC



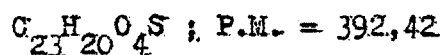
Análisis ponderal



| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado. | 70,75 | 4,65 |
| encontrado | 70,63 | 4,70 |

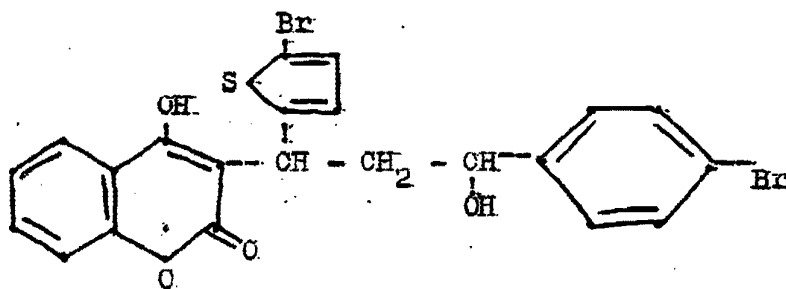
b) 2,34 g (0,006 moles) de (hidroxi-4^o cumarinil-3^o)-3 (metil-5^o tienil-2^o)-3 propiofenona son reducidos, en 45 ml de isopropanol, con 3,67 g (0,018 moles) de isopropilato de aluminio. El compuesto obtenido funde a 78-82°C. El rendimiento es de 84%.

Análisis ponderal



| | C% | H% |
|-------------|-------|------|
| calculado. | 70,39 | 5,14 |
| encontrado. | 70,23 | 5,29 |

Ejemplo 9. (Hidroxi-4^o cumarinil-3^o)-3- (bromo-5^o tienil-2^o)-3-parabromo fenil-1- propanol 1.



a) (Hidroxi-4^o-cumarinil-3^o)-3 (bromo-5^o tienil-2^o)-3 parabromo propiofenona.

alfa) Para-bromo-fenil-1-(bromo-5^o tienil-2^o)-3. propeno-2 ona-1.

9,95 g (0,05 moles) de para-bromo acetofenona en 12



ml de alcohol son añadidos a 2,54 g de sosa en solución en 25 ml de agua.

Se introducen, gota a gota, a 12°C, 9,95 g (0,05 moles) de bromo-5 tiofeno aldehído-2, y se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. El precipitado es filtrado con succión, lavado con agua y recristalizado en alcohol. Funde a 144°C. Rendimiento = 13,5 g (72,5).

beta) 12,4 g (0,033 moles) de esta cetona, 5,94 g (0,036 moles) de hidroxí-4-cumarina, 33 ml de dioxano, y 0,1 g de piperidina son calentados durante 5 horas a reflujo. El disolvente es evaporado bajo vacío y el residuo es recogido con acetona. Se añaden dos volúmenes de agua. Cristaliza en primer lugar una pequeña cantidad de cetona, se la elimina, y después el producto es dejado cristalizar durante algunas horas.

Se recristaliza el producto obtenido en metanol, p. de f. = 155°C (tubo cerrado herméticamente): Rendimiento 8,4 g (48%).

Análisis ponderal:

| | $C_{22}H_{14}Br_2O_4S$; P.M. = 534,23 | | |
|------------|--|------|-------|
| | C% | H% | Br% |
| calculado | 49,46 | 2,64 | 29,92 |
| encontrado | 49,58 | 2,74 | 29,81 |

b) 5,34 g (0,01 moles) de (hidroxí-4'cumarinil-3')-3 (bromo-5" tienil-2")-3 parabromo propiofenona en 100 ml de isopropanol son reducidos con 6,12 g (0,03 moles) de isopropilato de aluminio. Después de un reflujo de una hora, la solución es vertida en agua acidulada con HCl. El sólido que precipita es recogido con bicarbonato en caliente, en el que es poco soluble, y la solución alcalina

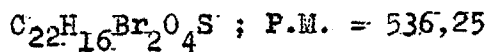
12 DIC



es acidificada. El producto que precipita es recristalizado en metanol y agua. El compuesto funde a. 103-105°C (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 74%.

Análisis ponderal.

5



| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 49,27 | 3,00 |
| encontrado | 49,15 | 2,96 |

10

Este producto, igual que los de los ejemplos precedentes, es una mezcla de diastereoisómeros racémicos. Después de varias recristalizaciones en la mezcla de metil-isobutil-cetona y hexano, se aísla, a partir del compuesto que funde a. 103-105°C, un compuesto que funde a. 187°C (tubo cerrado herméticamente), que sin duda es uno de los isómeros racémicos.

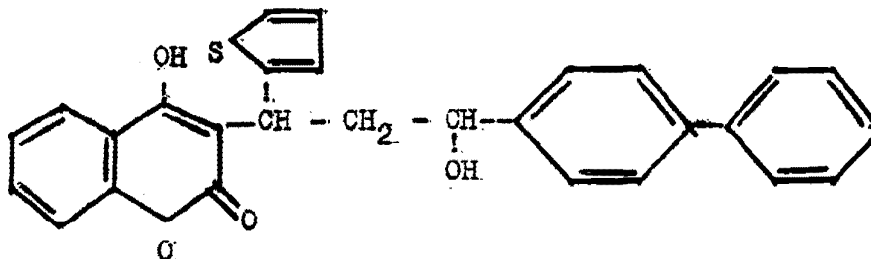
15

El análisis ponderal de este compuesto ha dado los resultados siguientes:

20

| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 49,27 | 3,00 |
| encontrado | 49,09 | 3,20 |

Ejemplo 10. (Hidroxi-4' cumarinil-3'')-3 (tienil-2'')-3 parabifenilil-1-propanol-1



12 DIC



a.) (Hidroxi-4' cumarinil-3')-3-(tienil-2'')-3 parafe
nil propiofenona.

14,5 g (0,05 moles) de tenilideno parafenilacetofe-
nona (p. de f. = 157°C- Bull Soc. Chim. Fr., 1958, pag.
5 758-61), son calentados a reflujo con 8,91 g (0,055 moles)
de hidroxil-4 cumarina en 50 ml de dioxano, en presencia
de 0,45 g de piperidina.

Después de evaporación del disolvente bajo vacío,
el residuo es recogido con la mezcla de acetona y agua, y
es dejado cristalizar a la temperatura ambiente. El pro-
ducto es filtrado con succión y es recristalizado en al-
cohol. El compuesto funde a 170°C (tubo cerrado herméti-
camente). Rendimiento 10,8 g (48%).

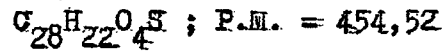
Análisis ponderal:

| | | |
|------------|------------------------------------|------|
| | $C_{28}H_{20}O_4S$; P.M. = 452,50 | |
| | C% | H% |
| calculado | 74,31 | 4,46 |
| encontrado | 74,46 | 4,21 |

b) 3,2 g (0,007 moles) de (hidroxil-4' cumarinil-3')-
3 (tienil-2'')-3 parafenil propiofenona, disueltos en 50
ml de isopropanol, son reducidos con 4,28 g (0,021 moles)
de isopropilato de aluminio. Después de una hora de caldeo
a reflujo, se vierte en agua acidulada con HCl. Se filtra
con succión el precipitado formado, que es lavado con
agua. Seguidamente éste es disuelto en acetona, filtrado
y reprecipitado con 5 volúmenes de agua. Este compuesto,
después de secar bajo vacío, presenta una fusión pastosa
a 150°C (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 82%.

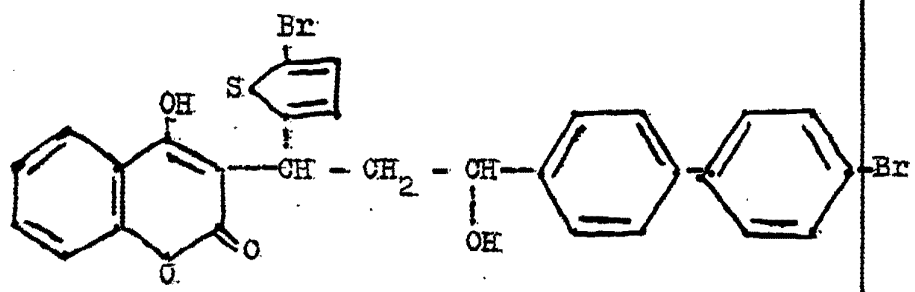


Análisis ponderal:



| | C% | H% |
|---------------|-------|------|
| calculado | 73,99 | 4,88 |
| 5. encontrado | 73,90 | 4,94 |

Ejemplo II. (Hidroxi-4^o cumariniI-3^o)-3-(bromo-5^o tieniI-2^o)-3(bromo-4^o-parabifeniliI)-I-propanol-I.



a) (hidroxi-4^o cumariniI-3^o)-3-(bromo-5^o tieniI-2^o)-3 para (bromo-4^o fenil) propiofenona.

alfa) La bromo-5^o tenilideno para (bromo-4^o fenil) acetofenona ha sido obtenida por acción de 27,5 g (0,1 moles) de para-(bromo-4^o-fenil) acetofenona, en solución en 250 ml de alcohol, sobre 19,1 g (0,1 moles) de bromo-5 tenaldehido en presencia de 5,08 g de NaOH en 20 ml de agua, según la técnica de los ejemplos precedentes. Recristalizado en acetato de etilo, el producto funde a 164°C. Rendimiento = 78%.

beta) 29,8 g (0,66 moles) de esta cetona y 11,8 g (0,072 moles) de hidroxi-4 cumarina son calentados a reflujo en 70 ml de dicxano en presencia de 0,5 g de piperidina durante 5 horas. El disolvente es evaporado bajo vacío, y el residuo es recristalizado en 300 ml de acetona. El producto filtrado con succión es cristalizado de nuevo

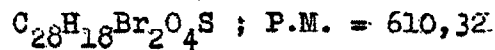


en una mezcla de alcohol y dioxano.

Se obtienen 16,1 g (40%) de compuesto que funde a 205°C.

Análisis ponderal:

5



| | C% | H% | Br% |
|------------|-------|------|-------|
| calculado | 55,10 | 2,97 | 26,19 |
| encontrado | 54,85 | 2,91 | 26,06 |

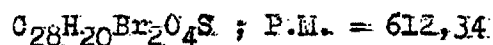
10

b) 10,98 g (0,018 moles) de (hidroxi-4' cumarinil-3')-3-(Bromo-5'' tienil-2'')-3-para. (bromo-4' fenil) propiofenona son reducidos en 150 ml de isopropanol con 11,01 g (0,054 moles) de isopropilato de aluminio. El precipitado obtenido en agua acidulada es filtrado con succión y lavado con agua. Se le disuelve en 50 ml de acetona, se filtra y se añaden 200 ml de agua. Abandonada a la temperatura ambiente, la solución deja cristalizar lentamente el compuesto esperado. Este funde a 112-115°C. Rendimiento = 79%.

15

Análisis ponderal:

20



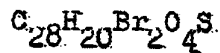
| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 54,92 | 3,29 |
| encontrado | 55,07 | 3,51 |

25

Recristalizado dos veces en una mezcla de metil-isobutil cetona y hexano, este compuesto permite aislar el diastereoisómero que funde a 203°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:

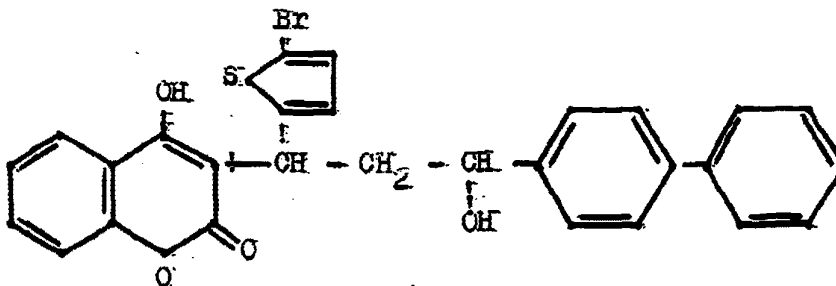
12 DIC.



| | C% | H% | Br% |
|------------|-------|------|-------|
| calculado | 54,92 | 3,29 | 26,10 |
| encontrado | 55,10 | 3,49 | 26,12 |

5

Ejemplo 12. - (Hidroxi-4^a cumariniI-3^a) - 3-(bromo-5^{ta} tieniI-2^{ta})-3 parabifenilI-1-propanoI-1



a) (Hidroxi-4^a cumariniI-3^a)-3 (bromo-5^{ta} tieniI-2^{ta})-3 p-feniI propiofenona.

10.

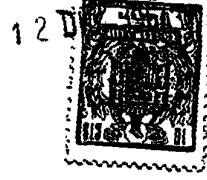
alfa) Bromo-5^{ta} tienideno para-feniI acetofenona, preparada con un rendimiento de 84%, a partir de bromo-5 tenaldehido y de para-feniIacetofenona. Esta cetona funde a 132°C.

15

beta) 29,52 g (0,08 moles) de la cetona anterior y 14,25 g (0,088 moles) de hidroxi-4 cumarinason calentados en 80 ml de dioxano en presencia de 0,7 g de piperidina. El calentamiento a reflujo es interrumpido después de 5 horas, y el disolvente es destilado bajo vacío. El residuo es cristalizado en metanol, y después se efectúa una nueva recristalización en la mezcla de etanol y dioxano (90-10). El compuesto obtenido funde a 195°C. Rendimiento = 20,1 g, o sea 45%.

20

Análisis ponderal:



$C_{28}H_{19}BrO_4S$; P.M. = 531,41

| | C% | H% | Br% |
|------------|-------|------|-------|
| calculado | 63,28 | 3,60 | 15,04 |
| encontrado | 63,18 | 3,53 | 15,16 |

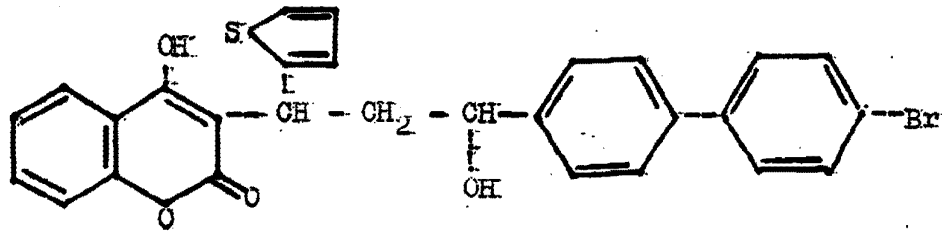
b) 10,62 g (0,02 moles) de (hidroxi-4^a cumarinil-3^a)-3 (bromo-5^{ta} tienil-2^{ta})-3 para fenil propiofenona son reducidos con 12,24 g (0,06 moles) de isopropilato de aluminio en solución en 250 ml de isopropanol. Se vierte en agua acidulada, y el precipitado es disuelto en acetona, filtrado y precipitado por adición de agua. El compuesto obtenido es recristalizado dos veces en la mezcla de metil-isobutil cetona y hexano, para obtener 2 g de compuesto que funde a 193°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:

$C_{28}H_{21}BrO_4S$; P.M. = 533,45

| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 63,04 | 3,97 |
| encontrado | 63,16 | 4,11 |

Ejemplo 13. (Hidroxi-4^a cumarinil-3^a)-3-(tienil-2^{ta})-3 (bromo-4^a parabifenilil)-1 propanol-1.



a) (Hidroxi-4^a cumarinil-3^a)-3-(tienil-2^{ta})-3 p-(bromo-4^a fenil) propiofenona.

alfa). Tenilideno-para (bromo-4^a fenil) acetofenona.

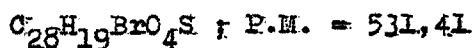
12



Se hacen reaccionar 27,5 g (0,1 moles) de para
 (bromo-4^o fenil) acetofenona en solución en 250 ml de al
 cohol con 11,2 g (0,1 moles) de tiofeno aldehido-2 en pre
 5 sencia de 5,08 g de sosa disuelta en 20 ml de agua. La
 reacción es muy rápida, y el producto que se solidifica
 es filtrado con succión, lavado con agua y recristaliza
 do en acetato de etilo. La cetona obtenida funde a 180°C.
 El rendimiento es de 27,3 g (74%).

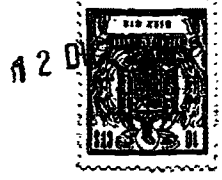
b) 26,93 g (0,073 moles) de la cetona anterior son
 10 calentados con 13,01 g (0,08 moles) de hidroxil-4 cumari
 na en 70 ml de dioxano en presencia de 0,65 g de piperi
 dina. Después de 5 horas de reflujo, se evapora hasta se
 quedad bajo vacío. El residuo, lavado con acetato de eti
 lo, es recristalizado en la mezcla de alcohol y dioxano
 15 (90/10). El compuesto obtenido funde a 203°C (tubo cerra
 do herméticamente). El rendimiento es de 18 g, o sea 46%.

Análisis penderal:



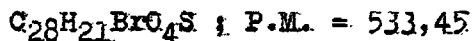
| | C% | H% | Br% |
|--------------|-------|------|-------|
| 20 calculado | 63,28 | 3,60 | 15,04 |
| encontrado | 63,10 | 3,74 | 15,24 |

b) 10,62 g (0,02 moles) de (hidroxil-4^o cumarinil-3^o)
 25 -3 (tienil-2^o)-3 para (bromo-4^o-fenil)-propiofenona, en
 solución en 150 ml de isopropanol y 50 ml de dioxano, son
 reducidos con 12,24 g (0,06 moles) de isopropilato de alu
 minio. Se calienta a reflujo durante 1 hora y 30 minutos,
 y se vierte en 500 ml de agua helada y 50 ml de HCl con
 centrado. Se obtiene una precipitación inmediata. El pro
 ducto es filtrado con succión y lavado con agua. Es re
 30 cristalizado en la mezcla de acetona y agua. Funde a 100-



105°C (tubo cerrado herméticamente).

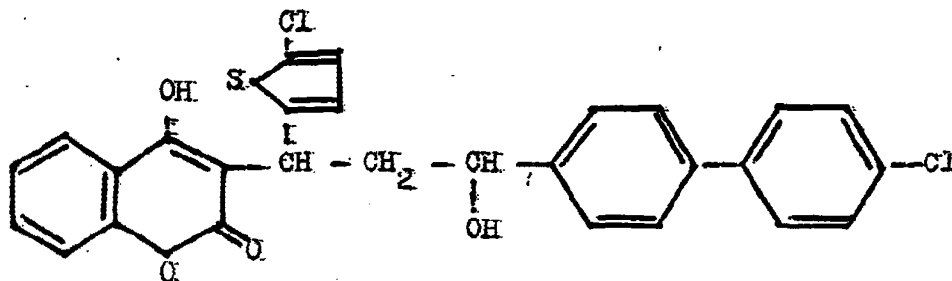
Análisis ponderal:



5

| | C% | H% |
|------------|-------|------|
| calculado | 63,04 | 3,97 |
| encontrado | 63,13 | 4,05 |

Ejemplo 14.- (Hidroxi-4' cumariniI-3')-3- (cloro-5^{ta} tieniI-2^{da})-3- (cloro-4^{ta} para-bifeniliI)-I propanoI-1.



10

a) (Hidroxi-4' cumariniI-3')-3' (cloro-5^{ta} tieniI-2^{da}) -3 (para-cloro-4^{ta}-fenil) propiofenona.

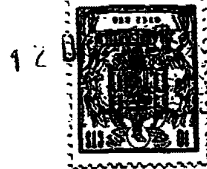
alfa) cloro-5^{ta} tienilideno-para. (cloro-4^{ta} fenil)acetofenona.

15

10 g (o sea 84%) de este compuesto, que funde a 142°C, han sido obtenidos a partir de 7,68 g (0,033 moles) de para-(cloro-4^{ta}fenil)acetofenona, 4,88 g (0,033 moles) de cloro -5^{ta} formil-2 tiofeno en 70 ml de alcohol, en presencia de 1,7 g de Na OH en 10 ml de agua.

20

beta) 9,36 g de esta cetona (0,026 moles) y 4,63 g (0,0286 moles) de hidroxi-4 cumarina son calentados durante 5 horas a reflujo en 25 ml de dioxano en presencia de 0,25 g de piperidina. El disolvente es evaporado bajo vacío, el residuo es lavado con agua, después con alcohol y es cristalizado en acetato de etilo. El compuesto obtenido funde a 192-193°C (tubo cerrado herméticamente). El



rendimiento es de 5,9 g, o sea 42%.

Análisis ponderal.



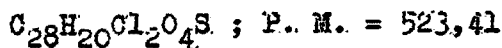
| | C% | H% | Cl% |
|--------------|-------|------|-------|
| 5 calculado. | 64,50 | 3,48 | 13,60 |
| encontrado | 64,39 | 3,60 | 13,51 |

b) 4,95 g de (hidroxi-4' cumarinil-3')-3 (cloro-5'' tienil-2'')-3 para-clorofenil propiofenona son reducidos con 5,4 g de isopropilato de aluminio en 160 ml de isopropanol.

Se calienta durante una hora a reflujo y se vierte en 300 ml de agua helada que contienen 30 ml de HCl concentrado. Un precipitado blancuzco se forma inmediatamente. Es filtrado con succión y lavado con agua. Es poco soluble en una solución de bicarbonato al 5% en caliente. El producto es disuelto en acetona y a la solución obtenida se añaden tres volúmenes de agua. El producto blanco cristaliza lentamente. Funde a 92-95°C (tubo cerrado herméticamente). Rendimiento = 78%.

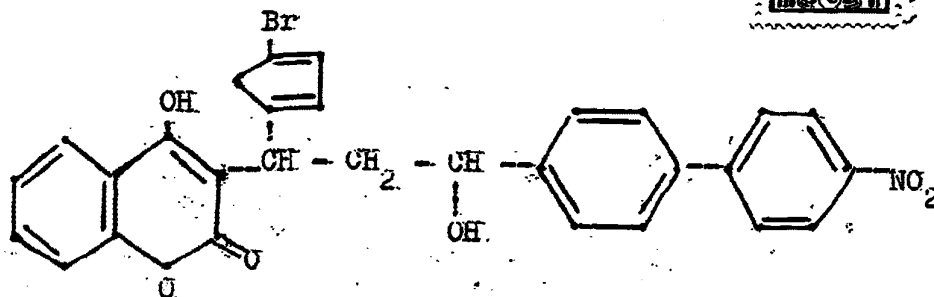
Dos cristalizaciones en la mezcla de metil isobutil cetona y hexano permiten aislar un isómero que funde a 189°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:



| | C% | H% |
|--------------|-------|------|
| 25 calculado | 64,25 | 3,86 |
| encontrado | 64,30 | 3,84 |

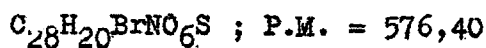
Ejemplo 15. - (Hidroxi-4' cumarinil-3')-3 (bromo-5'' tienil-2'')-3 (nitro-4' parabifenilil)-1 propanol-1.



a) (Hidroxi-4^acumarinil-3^a)-3 (bromo-5^a tienil-2^a)-
3 para (nitro-4^a-fenil)propiofenona.

18,63 g (0,045 moles de bromo-5^a tenilideno para
(nitro-4^a fenil) acetofenona. (p. de f. 190°C en el banco
de Kofler) y 8,01 g (0,0495 moles) de hidroxi-4^a cumarina
son calentados durante 5 horas a reflujo en 45 ml de
dioxano y 0,4 g de piperidina. Se evapora el disolvente
bajo vacío y se lava el residuo con acetato de etilo. Des
pués de dos recristalizaciones en metil isobutil cetona,
el producto obtenido funde a 187°C en tubo cerrado hermé-
ticamente. Rendimiento 10,7 g.

Análisis ponderal:



15

| | C% | H% | Br% |
|------------|-------|------|-------|
| calculado | 58,34 | 3,15 | 13,87 |
| encontrado | 58,43 | 3,6 | 14,06 |

20

b) 3,45 g (0,06 moles) del compuesto anterior son
reducidos, en 45 ml de isopropanol y 15 ml de dioxano,
con 3,67 g (0,018 moles) de isopropilato de aluminio. Se
calienta durante 1 hora y 30 minutos a reflujo y se vier-
te la solución en 250 ml de agua helada más 10 ml de HCl,
concentrado.

El precipitado es filtrado con succión, lavado con

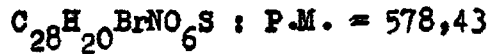


76

agua y recristalizado dos veces en metano. Funde a 203°C (tubo cerrado herméticamente).

Análisis ponderal:

5



| | C % | H % |
|------------|-------|------|
| calculado | 58,18 | 3,48 |
| encontrado | 58,21 | 3,66 |

10

La presente solicitud que corresponde a la formulada en Francia, con fecha 13 de diciembre de 1.966, bajo el número P.V. 87.213 y 13 de noviembre de 1.967, número P.V. 127.915, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

- REIVINDICACIONES -

20

25

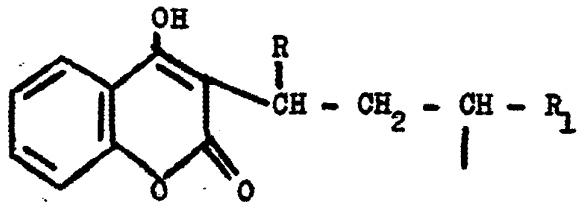
Los puntos de Invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención, en España, por VEINTE años, son los siguientes:

30

1º.- Un procedimiento de preparación de hidroxixi-4-cumarinas de la fórmula:

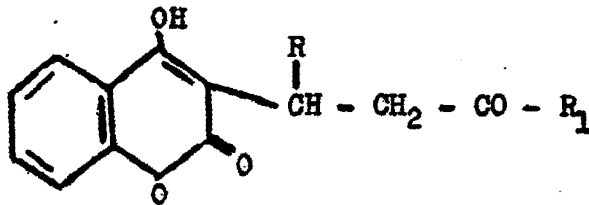


5



en la que R es un radical halotienilo y R₁ un radical metilo, caracterizado porque se reducen los compuestos de la fórmula:

10

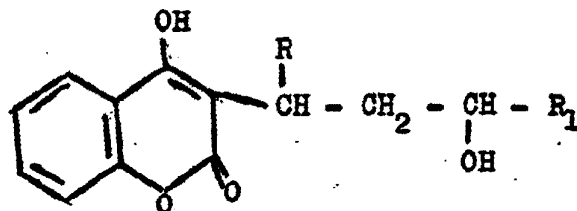


15

en la que R y R₁ tienen los mismos significados que antes.

2º.- Un procedimiento de preparación de hidroxixi-4-cumarinas de la fórmula

20



25

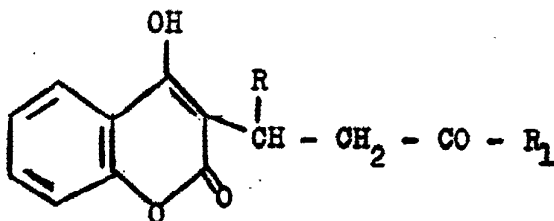
en la que R es un miembro del grupo constituido por los radicales tienilo, metiltienilo, halotienilo y nitrotienilo y R₁ es un miembro del grupo constituido por los radicales, fenilo, halofenilo, nitrofenilo, difenilo, halodi-

30



fenilo y nitrodifenilo, caracterizado porque se reducen -
 los compuestos de la fórmula

5



10

en la que R y R₁ tienen los mismos significados que prece-
 dentemente.

15

3^o.-- Un procedimiento según la reivindicación
 1^a, caracterizado porque la reducción se efectúa con ayu-
 da de isopropilato de aluminio en solución isopropanóli-
 ca.

20

4^o.-- Un procedimiento según la reivindicación
 2^a, caracterizado porque la reducción se efectúa con ayu-
 da de isopropilato de aluminio en solución isopropanóli-
 ca.

25

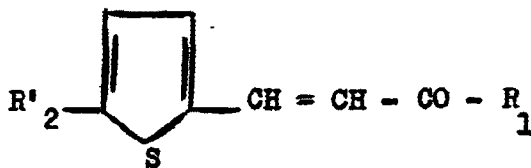
5^o.-- Un procedimiento según la reivindicación
 1^a, caracterizado porque la reducción se efectúa con ayu-
 da de un hidruro de metal alcalino y de boro.

6^o.-- Un procedimiento según la reivindicación
 2^a, caracterizado porque la reducción se efectúa con ayu-
 da de un hidruro de metal alcalino y de boro.

30

7^o.-- Un procedimiento de preparación de las -
 cetonas alfa-etilénicas de fórmula

46



5

en la que R'_1 es un miembro del grupo constituido por los radicales fenilo, para-clorofenilo, para-bromofenilo, difenilo-, fenil para-bromo fenilo-, fenil-para-clorofenilo y fenil-para-nitrofenilo; y R'_2 es hidrógeno cuando R'_1 es un miembro del grupo constituido por los radicales fenilo y para-bromofenilo, bromo cuando R'_1 es un miembro del grupo constituido por los radicales fenilo, para-bromofenilo, difenilo, fenil para-bromofenilo y fenil para-nitrofenilo, cloro cuando R'_1 es el radical fenilo, para-clorofenilo, y fenil-para-clorofenilo, y el radical metilo cuando R_1 es el radical fenil, caracterizado porque se condensa tenaldehido o un halo-5 tenaldehido-2 con una cetona de fórmula $\text{CH}_2\text{-CO-R}_1$ en la que R_1 tiene los significados precedentes, en presencia de un agente alcalino.

20

8º.- Un procedimiento de preparación de hidroxixi-4-cumarinas.

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

25

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

30

Madrid,

P.A.

6 ENE 1969

Alberto de Sotomayor
 y F.