

15 NOV 1963

357660

PATENTE DE INVENCION

Ref. 2781/2822/24/I

Memoria Descriptiva

sobre:

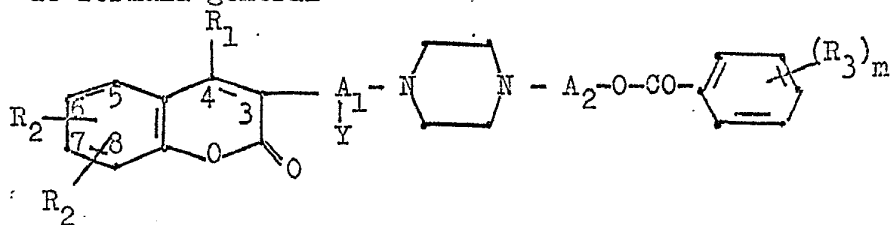
" Procedimiento para la obtención de derivados de cumarina".

.==.==.==.==.==.==.

Solicitante: CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en 6000 Frankfurt (Main)-Fechenheim, Alemania.

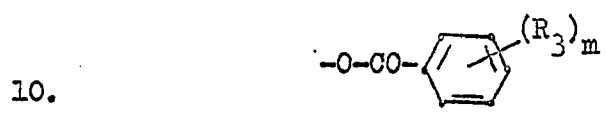
.==.==.==.==.==.==.

Se ha descubierto que se obtienen unos derivados farmacológicamente valiosos de la cumarina, de fórmula general

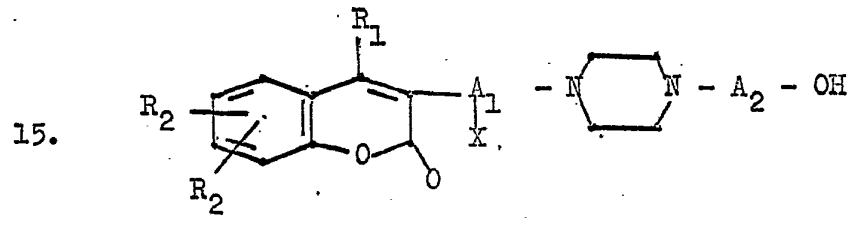


15

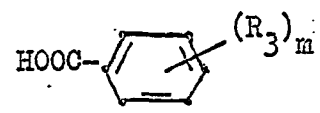
5. en la que R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior o arilo, R_2 alcoxi en la posición 6,7 ó 7,8, R_3 alcoxi, m representa las cifras 1, 2 ó 3, A_1 significa un resto de alquileno de cadena recta o ramificada con 2-3 átomos de carbono, A² significa un resto de alquileno de cadena recta o ramificada con 2-4 átomos de carbono e Y significa hidrógeno, un radical hidroxilo o el resto



si los derivados cumarínicos de fórmula general



20. en la que X significa hidrógeno o un radical hidroxilo, se acilan, con un ácido alcoxi benzoico de fórmula general



25. o bien un derivado funcional del mismo, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido,

Como restos de alquilo inferior R_1 y como restos de alcoxi R_2 en la posición 6,7 ó 7,8 ó bien R_3 , entran especialmente en consideración aquellos que contienen 1-4 átomos de carbono. Si R_1 significa

15 NOV. 1969



- 3 -

arilo entonces puede entrar aquí en consideración especialmente un resto fenilo, en caso dado ulteriormente sustituido.

El procedimiento reivindicado suministra, en el caso de emplearse productos de partida en los cuales el miembro intermedio A_1 no contiene ningún grupo hidroxilo, los correspondientes monoésteres y en el caso de existir un radical hidroxilo los mono- ó bien diésteres. En el último de los casos mencionados suministra la variante a) del procedimiento, al emplearse 1 mol de ácido alcoxibenzoico o bien del derivado funcional, los monoésteres, al emplear 2 moles los correspondientes diésteres. La esterificación se puede realizar, en el caso de prepararse diésteres, también por etapas, pudiéndose emplear en ambas etapas también distintos ácidos alcoxibenzoicos o bien sus derivados funcionales como agentes de acilación. De esta manera se logra la obtención de diésteres mixtos que contienen dos restos de acilo distintos.

Los derivados de la cumarina que se pueden obtener según la presente invención son valiosos medicamentos; poseen por ejemplo un efecto específico dilatador de los vasos coronarios y son en este aspecto superiores a los productos conocidos de esta clase.

Las sales son sustancias incoloras, cristalinas, fácilmente solubles en agua.

Los ensayos farmacológicos del efecto dilatador de los vasos coronarios se efectuaron en el perro a base de la variación de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias según el método descrito

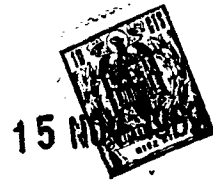


- por W.K.A Schaper y Colaboradores (véase W.K.A. Schaper, R. KHonneux y J.M. Bogaard "Sobre la medición continua de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias "(Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. y Pharmak. 245, 383-389 (1963). Los animales narcotizados, de respiración espontánea, recibieron los preparados de los ensayos en aplicación intravenosa. En esta disposición del ensayo produce una dilatación de las arterias coronarias, provocada por la sustancia objeto del ensayo, y el aumento del flujo coronario que esto implica, un incremento de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias. La medición de la presión del oxígeno se efectúa polarográficamente con un electrodo de platino según Gleichmann-Lübbbers (Véase U. Gleichmann y D.W. Luebbbers."La medición de la presión del oxígeno en gases y líquidos con el electrodo de platino bajo consideración especial de la medición en la sangre" Pflügers Arch. 271, 431-455 (1960). La frecuencia cardíaca se determinó continuamente en forma electrónica de los máximos sistólicos de la presión sanguínea arterial. La presión sanguínea arterial se midió en forma conocida con un electromanómetro "Statham-gauge" en la Arteria Femoralis.

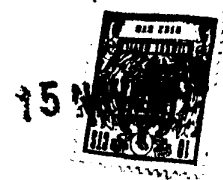
25. En la tabla a continuación se han reunido los resultados de los ensayos farmacológicos realizados. Los preparados se comprobaron cada vez en forma de sus dihidrocloruros.



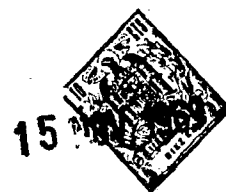
Preparado	LD 50 g/Kg ra tón i.v.	Dosifica ción mg/ kg i.v.	Variación máxima de la pre - sión de oxígeno en la san gre de las venas co- ronarias en % en min	Variación máxima frecuen- cia car- diaca en % en min	Variación máxima de presión san guínea en % en min
3- β -(4'-(β -3",4", 5"-trimetoxibenzo- xietil)-piperazino [1']-etil)-4-metil- 7,8-dimetoxi-cumari- na	0,04	1.0	+112	40 +28	30 -10 40
3- β -(4'-(β -3",4",5"- trimetoxibenzoxietil)- piperazino [1']-etil)- 4-fenil-7,8-dimetoxi- cumarina	0,042	1.0	+128	>20 -5 >20	-24 2
3- β -(4'-(β -3",4",5"- trimetoxibenzoxibutil)- piperazino [1']-etil)- 4-propil-7,8-dimetoxi- cumarina	0.016	1.0	+62	20 +11 10	-14 20
3- β -(4'-(β -3",4",5"- trimetoxibenzipropil)- piperazino [1']-etil)- 4-propil-7,8-dimetoxi- cumarina	0.026	2.0	+171	35 +7 2	-19 >35
3- β -(4'-(β -3",4",5"- trimetoxibenzoxibutil)- piperazino [1']-etil)- 4-metil-7,8-dimetoxi- cumarina	0.023	2.0	+104	>20 -8 20	-20 >20
3- β -(4'-(β -3",4",5"- trimetoxibenzoxietil)- piperazino [1']-etil)- 4-propil-7,8-dimetoxi- cumarina	0.042	1.0	+65	>40 +10 >40	-5 >40



Preparado	LD 50 g/kg ra tón i.v.	Dosifica ción mg/ kg. i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la san- gre de las venas coro narias en% en min	Variación máxima frecuencia cardiaca en% en min	Variación máxima de presión san guínea en% en min
3- $\overline{\text{N}}$ -(4'-(β -3",4",5" -trimetoxibenzoxietil) -piperazino $\overline{\text{L}}\overline{1}$)- β - hidroxipropil/-4-metil- 7,8-dimetoxi-cumari- na		0.5	+32 10	+28 >20	-8 >20
3- $\overline{\text{N}}$ -(4'-(β -3",4",5" -trimetoxibenzoxietil)- piperazino $\overline{\text{L}}\overline{1}$)- β - 3",4",5"-trimetoxiben zoxipropil/-4-metil- 7,8-dimetoxi-cumarina	0.3	2,0	+141 >74	-13 55	-40 65
3- $\overline{\text{N}}$ -(4'-(β -3",4",5" -trimetoxibenzoxietil)- piperazino $\overline{\text{L}}\overline{1}$)- β - 3",4",5"-trimetoxiben- zoxi-propil/-4-Fenil-7, 8-dimetoxi-cumarina	0.042	2,0	+33 >80	+4 5	-11 30
3- $\overline{\text{N}}$ -(4'-(β -3",4",5" -trimetoxibenzoxibutil) -piperazino $\overline{\text{L}}\overline{1}$)- β - 3",4",5"-trimetoxiben zoxipropil/-4-Fenil- 7,8-dimetoxi-cumarina	0.03	2.0	+67 30	-21 20	+4 10
3- $\overline{\text{N}}$ -(4'-(β -3",4",5" -trimetoxibenzoxietil)- piperazino $\overline{\text{L}}\overline{1}$)- β - 3",4",5"-trimetoxiben- zoxipropil/-4-netil-7,8- diotoxi-cumarina	0.1	2.0	+100 30	-18 >30	-20 >30



Preparado	LD 50 g/kg ra ción i.v.	Dosifica- ción mg/ kg i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la san- gre de las venas coro narias en % en min	Variación máxima frecuencia cardíaca en % en min	Variación máxima de presión sanguinea en % en min	Variación máxima de presión sanguinea en % en min	Variación máxima de presión sanguinea en % en min	
3- γ -(4'-(ζ -3",4",5" -trimetoxibenzoxibu- til)-piperazino $\overline{[1]}$) - β -3",4",5"-trimetoxi benzoxi-propil-4-me- til-7,8-dimetoxi-cuma rina	0,068	2,0	+54	40	-32	10	-42	30
3- γ -(4'-(β -3",4",5" -trimetoxibenzoxietil) -piperazino $\overline{[1]}$)- β - 3",4",5"-trimetoxi- benzoxi-propil-4-pro- pil-7,8-dimetoxi-cuma- rina	0,07	2,0	+80	50	-24	60	-28	> 50
3- δ -(4'-(ζ -3",4",5" -trimetoxibenzoxibutil) -piperazino $\overline{[1]}$)- β -3", 4",5",-trimetoxibenzoxi- propil-4-propil-7,8-di- metoxi-cumarina	0,06	2,0	+ 83	25	-49	>30	-27	5
3- δ -(4'-(β -3",4",5"- trimetoxibenzoxipropil)- piperazino $\overline{[1]}$)- β -3", 4",5",-trimetoxibenzo xi-propil-4-propil-7,8 -dimetoxi-cumarina	0,135	2,0	+ 51	>50	-17	>50	-21	5
3- β -(4'-(β -3",4",5" -trimetoxibenzoxietil)- piperazino $\overline{[1]}$)-etil- 4-metil-6,7-dimetoxi-cu marina	0,16	2,0	+ 65	20	+36	5	-16	3
3- β -(4'-(δ -3",4",5"- trimetoxibenzoxipropil) -piperazino $\overline{[1]}$)-etil- 4-metil-6,7-dimetoxi-cu marina		2,0	+ 61	30	+27	10	-10	10



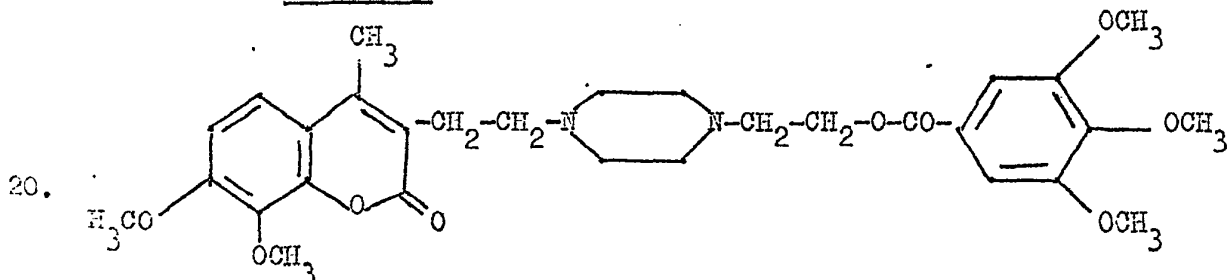
Preparado	LD 50 g/kg ra ton i.v.	Dosifica ción mg/ kg i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la san- gre de las venas coro narias en % en min.	Variación máxima frecuencia cardíaca en % en min.	Variación máxima de presión san guinea. en % en min.
3- β -(4'-(β -3", 4", 5"-trimetoxibenzoxi propil)-piperazino $\overline{1'7}$ -etil)-4-propil -6,7-dimetoxi-cumari na	0,0675	2,0	+55 50	-14 >20	-18 >50
3- β -(4'-(β -3", 4", 5" -trimetoxibenzo xietil)-piperazino $\overline{1'7}$ - β -3", 4", 5", - trimetoxibenzoxi-pro pil)-4-metil-6,7-di metoxi-cumarina	0,5	2,0	+67 -50	-26 >50	-33 >50
3- β -(4'-(γ -3", 4", 5" -trimetoxibenzoxipropil) -piperazino/ $\overline{1'7}$)- γ -3", 4", 5" -trimetoxibenzoxi propil)-4-fenil-6,7-dime toxi-cumarina		2,0	+82 38	-4 >20	-15 >25
3- β -(4'-(β -3", 4", 5"- trimetoxibenzoxipro pil)-piperazino/ $\overline{1'7}$)- β -3", 4", 5"-trimetoxi benzoxi-propil)-4-me til-6,7-dimetoxi-cuma rina	0,17	2,0	+85 40	-12 >40	-15 20
3- β -(4'-(β -3", 4", 5" - trimetoxibenzoxipro pil)-piperazino/ $\overline{1'7}$)- β -3", 4", 5"-trimetoxi benzoxi-propil)-4- propil-6,7-dimetoxi- cumarina		2,0	+52 55	-19 50	-32 >50



Preparado	LD 50 g/kg ra tón i.v.	Dosifica ción mg/ kg i.v.	Variación máxima de la presión de oxígeno en la san- gre de las venas coro narias en % en min	Variación máxima frecuencia en % en min	Variación máxima de presión san guínea. en % en min
3- β -(4'-(β -3",4",5"- trimetoxibenzoxipropil) -piperazino[1]- β -3", 4",5"-trimetoxibenzoxi- propil]-4-fenil-6,7-di metoxi-cumarina	2,0	+79	25	+7 >35	-27 >22

- Para la preparación de grageas y tabletas con los derivados de cumarina, que se obtienen según la presente invención como componente activo se pueden mezclar estas sustancias con los agentes auxiliares usuales para la fabricación de tabletas, tales como féculas, lactosa, talco, y similares. Se pueden emplear todos los materiales para la fabricación de tabletas y grageas usuales en farmacia. Para la preparación de soluciones inyectables son especialmente adecuados, por ejemplo, los hidroclo-
 5. ros de los derivados cumarínicos, ya que estos son en la mayoría de los casos de buena solubilidad en agua. Natural-
 10. mente se pueden preparar también soluciones inyectables de productos no solubles en agua empleando simultáneamente agentes de suspensión, emulsionadores y/o facilitadores de la solución conocidos, de manera igualmente conocida.
 15.

Ejemplo 1





- 37,6 g (= 0,1 mol) de 3- β -(4'-(β -hidroxietil)-piperazino[1,7]etil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se suspenden en 200 cc de benceno anhidro y se agregan 10,1 g (= 0,1 mol) de trietilamina. Agitando, y a temperatura ambiente, se gotea ahora en el plazo de 30 minutos una solución de 23 g (= 0,1 mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoinilo en 100 cc de benceno anhidro y se agita durante 4-5 horas a temperatura ambiente. A continuación se agita durante 2 horas bajo reflujo y en caliente se aspira del hidrocioruro de trietilamina precipitado. El filtrado se lava con agua, solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico y nuevamente con agua y a continuación se seca sobre sulfato sódico anhidro. Ahora se destila el disolvente en vacío al chorro de agua a 50° y el residuo, un aceite viscoso amarillo claro, se disuelve en poco acetato anhidro. Después de agregar ácido clorhídrico etéreo hasta que la reacción sea ácida al congo se obtiene el dihidrocioruro de la 3- β -(4'-(β -3",4",5"-trimetoxibenzoxietil)-piperazino[1,7]-etil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros de punto de descomposición 239-240°.

Rendimiento: 53 g = 82 % de la teoría.

- La 3- β -(4'-(β -hidroxietil)-piperazino[1,7]-etil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina, empleada como producto de partida, se puede obtener como sigue:
- a) 13 g (0,055 mol) de 3-(β -hidroxietil)-4-metil-7,8-dihidroxi-cumarina (obtenida según el método indicado en Chem. Abstr. 54, 24690 g (1960), 40 cc de ácido acético glacial y 36 cc de ácido bromhídrico al 48 % se agitan durante 5 horas a 110-115°. Después de enfriar se vierte



la mezcla de reacción en cinco veces su cantidad de agua y el precipitado obtenido se aspira. El producto de reacción aún húmedo se hace recristalizar en ácido acético glacial. Se obtienen así 14 g (= 85 % de la teoría) de

5. 3-(β -bromoetil)-4-metil-7,8-dihidroxi-cumarina de punto de fusión 190°.

En forma análoga se obtuvieron los productos siguientes: 3-(β -bromoetil)-4-n-propil-7,8-dihidroxi-cumarina. P.f. 175-177°.

10. 3-(β -bromoetil)-4-fenil-7,8-dihidroxi-cumarina. P.f. 211-213°.

b) 15 g (= 0,05 mol) de 3-(β -bromoetil)-4-metil-7,8-dihidroxi-cumarina se disuelven en 100 cc de dioxano y se mezcla con 25 g de sulfato dimetílico.

15. Haciendo pasar gas nitrógeno se gotea entonces, agitando, a 35-40, una solución de 7 g de sosa cáustica en 20 cc de agua. La mezcla de reacción se sigue agitando ulteriormente a 35-40 hasta que haya desaparecido la reacción alcalina. Después de agregar otros 25 g de sulfato

20. dimetílico se gotea una solución de 7 g de sosa cáustica en 20 cc de agua. Después de desaparecer la reacción alcalina se concentra la mezcla de reacción por evaporación en vacío y el residuo se diluye con agua. El producto de

25. reacción precipitado se recoge en acetato y la capa de acetato se lava con sosa cáustica diluida. La capa de acetato se seca y se concentra en vacío hasta sequedad. Se obtiene así la 3-(β -bromoetil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros de p.f. 147-149°.

Rendimiento: 13 g = 79,3% de la teoría.

30. Análogamente al procedimiento arriba descrito se



pueden obtener los siguientes productos intermedios:

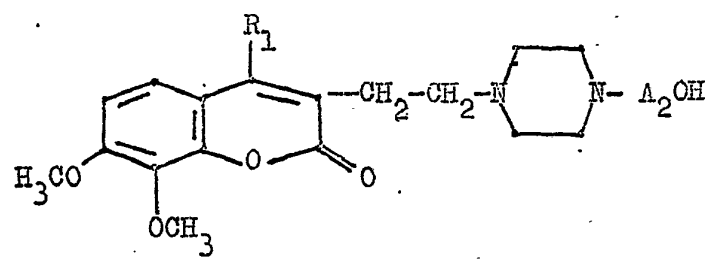
- 3-(β-bromoetil)-4-n-propil-7,8-dimetoxi-cumarina P.f. 87-90°.
- 3-(β-bromoetil)-4-fenil-7,8-dimetoxi-cumarina P.f. 163-165°.

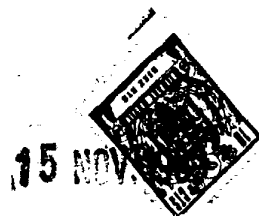
5. c) 32,7 g (= 0,1 mol) de 3-(β-bromoetil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina y 13 g (= 0,1 mol) de N-(β-hidroxi-etil)-piperazina se disuelven en 100 cc de clorobenceno y después de agregar 10,6 g (= 0,1 mol) de sosa anhidra se agita durante 12 horas hirviendo
10. bajo reflujo. Después de enfriar se aspira del bromuro de sodio precipitado y el filtrado se concentra en vacío. El producto en bruto oleinoso residual se hace cristalizar agitando con poco acetato, se aspira y para su ulterior limpieza se recristaliza en acetato. Se
15. obtiene así la 3-[β-(4'-hidroxi-etil-piperazino [1]-etil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina de p.f. 210-212°.

Rendimiento: 34 g = 90% de la teoría.

En forma análoga se pueden sintetizar también los siguientes productos intermedios correspondientes a la fórmula general

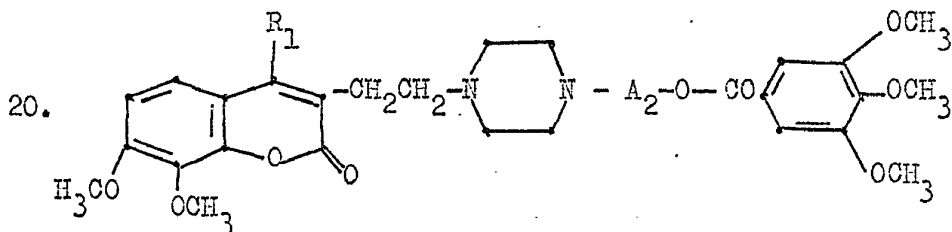
- 20.
- 25.



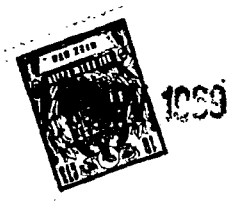


	<u>R₁</u>	<u>- A₂ -</u>	<u>P.f.</u>
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ -	234-236° (como dihidrocloruro)
5.	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)	147-148°
	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	120-121°
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	133-135°
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	123-125°
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	200-203° (como dihidrocloruro)
10.	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	233-235° (como dihidrocloruro)
	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂	85-87°
	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	151-155°
	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	95-97°

15. En forma análoga a como se ha descrito en este ejemplo, apartado 1º se pueden obtener de los productos intermedios de arriba, según la presente invención, los compuestos siguientes.

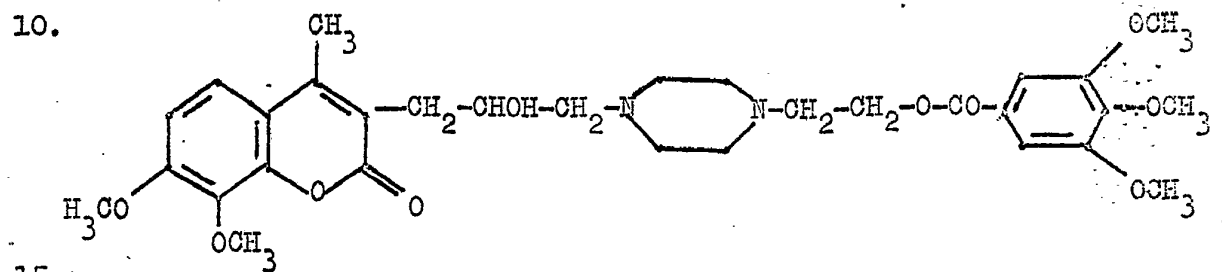


	<u>R₁</u>	<u>-A₂-</u>	<u>P.f. ó bien p. de descomposición del dihidrocloruro</u>
25.	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ -	227°
	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	146°
	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	238°
30.			



	<u>R₁</u>	<u>-A₂-</u>	<u>P.f. ó bien p. de descomposición del dihidrocloruro</u>
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	225°
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	230°
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	227°
5.	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	228-230°
	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	104°
	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	154°
	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	226-228°

Ejemplo 2



15. 40,6 g (= 0,1 mol) de 3- β -(4'-(β -hidroxietil) piperazino[1,7]- β -hidroxipropil]-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en 350 cc de cloroformo anhidro y se mezcla con 10,1 g (= 0,1 mol) de trietilamina. Ahora se gotean agitando 23 g (= 0,1 mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, disuelto en 100 cc de cloroformo anhidro, en el plazo de una hora. Terminada la reacción exotérmica, se agita aún durante 2 horas a 40-50°. Después de enfriar se mezcla con agua, se separa la fase clorofórmica y se lava ésta nuevamente con agua, solución al 5% de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Después de secar la solución clorofórmica sobre sulfato sódico recalentado se destila el disolvente en vacío a 50°. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido y la solución acuosa de ácido clorhídrico se extrae para su limpie

20.

25.

30.



- za con acetato. La solución acuosa ácido clorhídrico se alcaliniza con potasa (pH 9) y el producto de reacción precipitado en forma de aceite se extrae con acetato. La solución de acetato se seca sobre sulfato sódico recalentado, se libera en vacío del disolvente y el residuo se disuelve en unos 100 cc de metanol anhidro. Mediante adición de ácido clorhídrico metanólico se obtiene el dihidrocloruro de la 3- γ -(4'-(β -3",4",5"-trimetoxibenzoxietil)-piperazino[1,7]- β -oxipropil]-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros de punto de descomposición 231-233° (después de recristalizar en metanol-agua en proporción 20:1).
5. Rendimiento: 59 g = 87 % de la teoría.
10. La 3- γ -(4'-(β -hidroxietil)piperazino[1,7]- β -hidroxipropil]-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina, necesaria como producto de partida, se puede obtener como sigue:
15. 28,4 g (= 0,1 mol) de 3- γ -cloro- β -hidroxipropil]-4-metil-7,8-dihidroxi-cumarina (obtenida por condensación de la α -acetil- γ -clorometil-butirolactona con pirogalol según el método indicado en la patente británica 1.044,608 se disuelven calentando en 200 cc de dioxano. Después de enfriar a unos 40° se agregan 40 g de sulfato de dimetilo y entonces se gotea, agitando en una atmósfera de gas nitrógeno, una solución de 42 g de potasa en 80 cc de agua. La mezcla de reacción se sigue agitando a 40° hasta que una muestra mezcla con sosa cáustica diluida, no se colorea más desmarillo, lo que es el caso después de unas 2-3 horas. Al diluir con agua se separa el producto de reacción en forma de agujas incoloras. Para su limpieza se disuelve el producto en bruto aspirado en cloroformo,
- 20.
- 25.
- 30.



la solución se lava con sosa cáustica diluida y se seca. Después de concentrar por evaporación la solución cloroformica se obtiene la 3- β -cloro- β -hidroxipropil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en forma de agujas incoloras de p.f. 142-144°. Rendimiento: 27 g = 86,5 % de la teoría.

En forma análoga se obtienen:

3- β -cloro- β -hidroxipropil-4-n-propil-7,8-dimetoxi-cumarina, p.f. 136-137°

10. 3- β -cloro- β -hidroxipropil-4-fenil-7,8-dimetoxi-cumarina, p.f. 142°

3- β -cloro- β -hidroxipropil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina, p.f. 136-138°

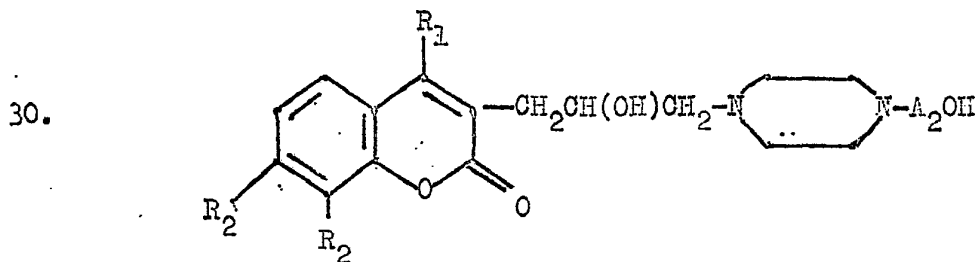
15. 31,2 g (= 0,1 mol) de 3-(β -cloro- β -hidroxipropil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina y 13 g de N-(β -hidroxietil)-piperazina se disuelven en 150 cc de clorobenceno y después de agregar 11 g de sosa anhidra se agita durante 7 horas a 120°. Después de enfriar se aspira de la sal común precipitada y el filtrado se concentra en vacío. El

20. producto en bruto cristalizado después de la concentración se agita para su ulterior limpieza con 100 cc de acetato, se aspira y se seca en vacío. Se obtiene así la 3- β -(4'-(β -hidroxietil)-piperazino[1'])- β -hidroxipropil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina de p.f. 142-145°.

25. Rendimiento: 31,3 g = 77 % de la teoría.

En forma análoga se pueden obtener los siguientes productos intermedios:

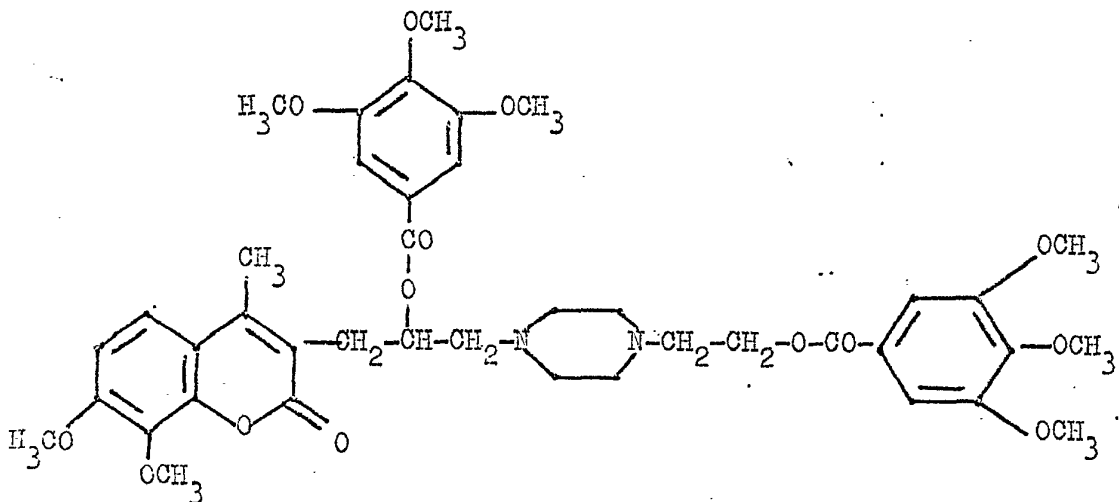
Fórmula general:





	R_1	R_2	$-A_2-$	P.f.
	CH ₃	CH ₃ O	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	112-114°
	CH ₃	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	123-125°
	CH ₃	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	84-86°
5.	nC ₃ H ₇	"	-CH ₂ CH ₂ -	126-128°
	nC ₃ H ₇	"	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	220° Punto des- composición del dihidro- cloruro.
	nC ₃ H ₇	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	98-100°
10.	nC ₃ H ₇	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	225° Punto des- composición del dihidro- cloruro.
	C ₆ H ₅	"	-CH ₂ CH ₂ -	118-119°
	C ₆ H ₅	"	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	178-180° P.f. del dihidro- cloruro
15.	C ₆ H ₅	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	135° Punto des- composición del dihidro- cloruro
20.	CH ₃	C ₂ H ₅ O	-CH ₂ CH ₂ -	238-240° P.f. del dihidro- cloruro

Ejemplo 3



15 NOV. 1969

- 18 -

- 40,6 g (= 0,1 mol) de 3-(3,4-(β-hidroxi-etil)-piperazino [1,7]-β-hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimeto-xi-cumarina se disuelven en 350 cc de cloroformo anhí-dro y se agregan 20,2 g (= 0,2 mol) de trietilamina. Se gotean ahora, agitando, 46 g (= 0,2 mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo, disueltos en 200 cc de cloroformo anhidro en el plazo de 2 horas. La temperatura inte-rior sube aquí hasta unos 50°. Después de terminar la reac-ción exotérmica se sigue agitando ulteriormente aún du-rante 2 horas a 40-50° y a continuación se elabora como indicado en el ejemplo 2.
- 5.
- 10.

Se obtiene así el dihidrocloruro del diéster de la fórmula general arriba indicada en forma de cristales incoloros de punto de descomposición 158° (después de recristalizar en metanol).

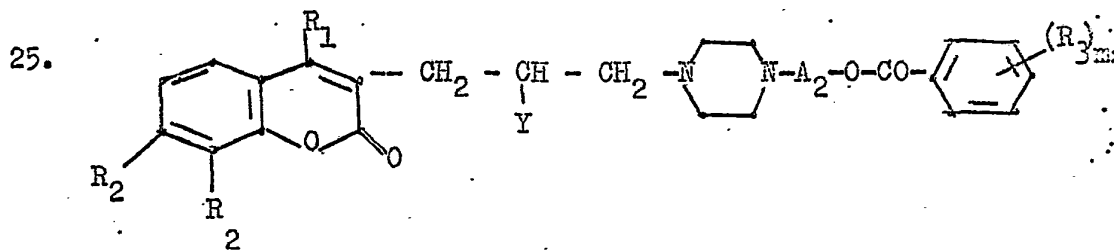
15.

Rendimiento: 70 g = 82% de la teoría.

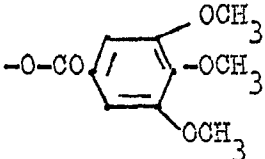
El diéster arriba descrito se obtiene también si el monoéster, obtenido según el ejemplo 2, se hace reaccionar en cloroformo con cloruro de 3,4,5-trimetoxi-benzoilo bajo adición de trietilamina.

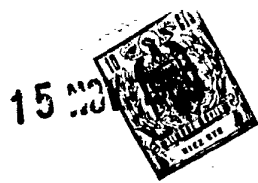
20.

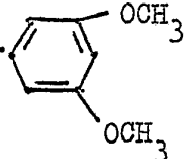

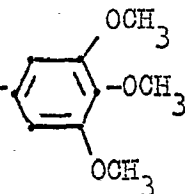

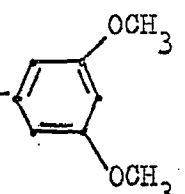
En forma análoga a como se ha descrito en los ejemplos 2 y 3 se pueden obtener según la presente in-vencción los compuestos siguientes:



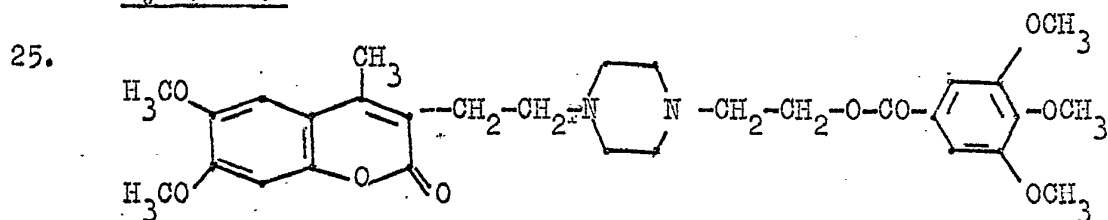


	R ₁	R ₂	Y	A ₂	-(R ₃) _m	Punto de fusión o punto de decomposición del dihidrocloruro
5.	CH ₃	CH ₃ O	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	3,4,5-(OCH ₃) ₃	248°
	"	"	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	225°
	nC ₃ H ₇	"	-OH	-CH ₂ CH ₂ -	"	200°
	"	"	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	195°
10.	"	"	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	235°
	C ₆ H ₅	"	-OH	-CH ₂ CH ₂ -	"	185°
	"	"	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	215°
	"	"	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	198°
15.	CH ₃	OCH ₃		-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	162°
	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃)-	"	151°
	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	160°
20.	nC ₃ H ₇	"	"	-CH ₂ CH ₂ -	"	166°
	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	170°
	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃)-	"	172°
	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	178°
	C ₆ H ₅	"	"	-CH ₂ CH ₂ -	"	141°
25.	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	152°
	"	"	"	-CH ₂ CH(CH ₃)-	"	149°
	"	"	"	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	"	161°



R_1	R_2	Y	A_2	m	Punto de fusión ó punto de descomposición del dihidrocloruro		
5.	CH_3	OCH_3	$-O-CO-$		$-CH_2CH_2-$	$3,5-(OCH_3)_2$	160°
10.	"	"	$-O-CO-$		$-CH_2CH_2-$	$4-OCH_3$	162°
"	OC_2H_5	"	$-O-CO-$		$-CH_2CH_2-$	$3,4,5-(OCH_3)_3$	130°
15.	"	OCH_3	$-O-CO-$		$-CH_2CH_2-$	$3,4,5-(OCH_3)_3$	210°
20.	"	OCH_3	$-O-CO-$		$-CH_2CH_2-$	$3,4,5-(OCH_3)_3$	200°

Ejemplo 4



30. 37,6 g (= 0,1 mol) de 3- β -(4'-(β -hidroxie-



- til)-piperazino [1']-etil-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina se suspenden en 200 cc de benceno anhidro y se agrégan 10,1 g (= 0,1 mol) de trietilamina. Ahora se gotea agitando y a temperatura ambiente, en el plazo de 30 minutos una solución de 23 g (= 0,1 mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 100 cc de benceno anhidro y se agita durante 4-5 horas a temperatura ambiente. A continuación se agita durante 2 horas bajo reflujo y se aspira en caliente del hidrocioruro de trietilamina precipitado. El filtrado se lava con agua, solución acuosa al 5 % de bicarbonato sódico y nuevamente con agua, y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se destila ahora el disolvente en vacío al chorro de agua a 50° y el residuo, un aceite viscoso amarillo claro, se disuelve en ácido clorhídrico acuoso diluido. Para su limpieza se extrae la solución acuosa ácido clorhídrico con acetato. La fase acuosa, clara, se alcaliniza con carbonato potásico y se extrae nuevamente con acetato. La solución de acetato así obtenida se lava entonces nuevamente con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra por evaporación a un volumen de unos 50 cc y el residuo se mezcla con ácido clorhídrico etéreo hasta que la reacción sea ácida al congo. El dihidrocioruro de 3-[β-(4'-(β-3",4",5"-trimetoxibenzoxietil)-piperazino [1']-etil-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina precipitado posee, después de recrystalizar en metanol anhidro, un punto de descomposición de 224°.

Rendimiento: 47 g = 73 % de la teoría.

30. La 3-[β-(4'-(β-hidroxietil)-piperazino [1']-etil-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina, empleada como produc



to de partida, se puede obtener como sigue:

- a) 13 g (= 0,055 mol) de 3-(β -hidroxietil)-4-metil-6,7-dihidroxi-cumarina (obtenida por condensación de 1,2,4-triacetoxibenceno con α -acetilbutirolactona según el método indicado en Chem. Abstr. 54, 24690 g (1960)), 40 cc de ácido acético glacial y 36 cc de ácido bromhídrico al 48 % se agitan durante 5 horas a 110-115°. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción en cinco veces su cantidad de agua y el precipitado obtenido se aspira. El producto de reacción aún húmedo se hace recristalizar en ácido acético glacial. Se obtienen así 12 g (73 % de la teoría) de 3-(β -bromoetil)-4-metil-6,7-dihidroxi-cumarina de punto de fusión 262°.

15. En forma análoga se obtienen los siguientes productos:

- 3-(β -bromoetil)-4-n-propil-6,7-dihidroxi-cumarina P.f. 250-252°.
- 3-(β -bromoetil)-4-fenil-6,7-dihidroxi-cumarina P.f. 255°.

- b) 15 g (0,05 mol) de 3-(β -bromoetil)-4-metil-6,7-dihidroxi-cumarina se disuelven en 100 cc de dioxano y se mezcla con 25 g de sulfato dimetílico. Pasando gas nitrógeno se gotea, entonces agitando, a 35-40°, una solución de 7 g de sosa cáustica en 20 cc de agua. La mezcla de reacción se sigue agitando ulteriormente a 35-40° hasta que haya desaparecido la reacción alcalina. Después de la ulterior adición de 25 g de sulfato dimetílico se vuelve a gotear nuevamente una solución de 7 g de sosa cáustica en 20 cc de agua.

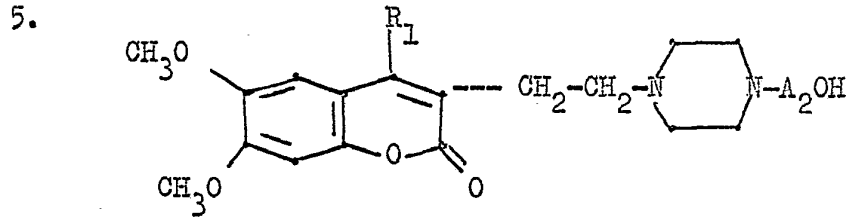


- Después de desaparecer la reacción alcalina se concentra la mezcla de reacción en vacío y el residuo se diluye con agua. El producto de reacción precipitado se recoge en acetato y la capa de acetato se lava con
5. sosa caústica diluída. La capa de acetato se seca y se concentra en vacío hasta sequedad. Se obtiene así la 3- (β -bromoetil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros de p.f. 215-216°.
- Rendimiento: 10 g = 61 % de la teoría
10. Análogamente al procedimiento anteriormente descrito se pueden obtener los siguientes productos intermedios:
- 3-(β -bromoetil)-4-n-propil-6,7-dimetoxi-cumarina P.f. 115-117°.
15. 3-(β -bromoetil)-4-fenil-6,7-dimetoxi-cumarina P.f. 190-191°.
- c) 32,7 g (= 0,1 mol) de 3-(β -bromoetil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina y 13 g (= 0,1 mol) de N-(β -hidroxietil)-piperazina se disuelven en 100 cc
20. de clorobenceno y después de agregar 10,6 g (= 0,1 mol) de sosa anhidra se agita durante 12 horas hirviendo bajo reflujo. Después de enfriar se aspira del bromuro sódico precipitado y el filtrado se concentra en vacío. El producto en bruto oleaginoso que queda se hace
25. cristalizar agitando con poco acetato, se aspira, y para su ulterior limpieza se recristaliza en acetato. Se obtiene así la 3- β -(4'-hidroxietil-piperazino [1']-etil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina de p.f. 128-130°.
30. Rendimiento: 32 g = 85 % de la teoría



En forma análoga se pueden sintetizar también los siguientes productos intermedios correspondientes a la fórmula general

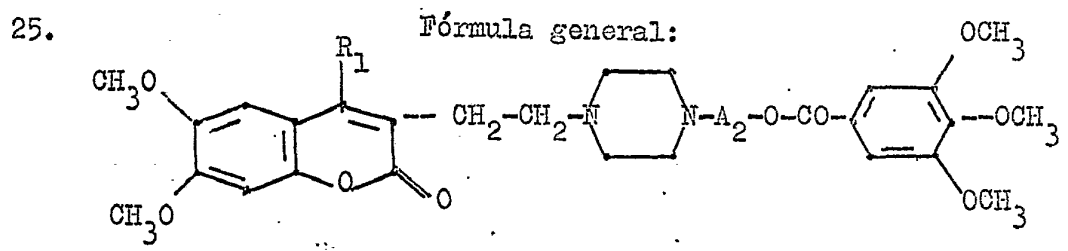
Fórmula general:



10.

<u>R₁</u>	<u>- A₂ -</u>	<u>P.f.</u>
CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	108-110°
CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	147-148°
nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ -	133-135°
15. nC ₃ H ₇	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	115-117°
nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	125-127°
nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	116-118°
C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	142-143°
C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	127-128°
20. C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	151-152°

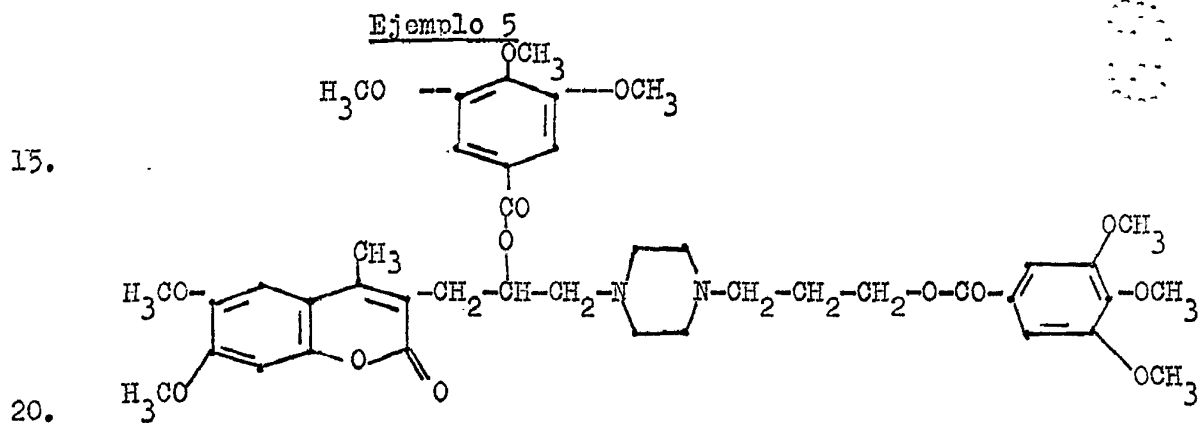
En forma análoga a como se ha descrito en este ejemplo, apartado 1, se pueden preparar de los productos intermedios anteriores, según la presente invención, los compuestos siguientes:



30.



	R_1	$-A_2$	Punto de fusión o punto de descomposición del dihidroclo- ruro
	CH_3	$-CH_2-CH(CH_3)-$	186°
	CH_3	$-CH_2CH_2CH_2-$	235°
5.	nC_3H_7	$-CH_2CH_2-$	232°
	nC_3H_7	$-CH_2-CH(CH_3)-$	206°
	nC_3H_7	$-CH_2CH_2CH_2-$	236°
	nC_3H_7	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	215°
	C_6H_5	$-CH_2CH_2-$	120°
10.	C_6H_5	$-CH_2CH_2CH_2-$	152°
	C_6H_5	$-CH_2-CH(CH_3)-$	158°



25. 42,0 g (= 0,1 mol) de 3-[β -(4-(β -hidroxipropil)-piperazino [1,7]- β -hidroxipropil]-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina se disuelven en 300 cc de cloroformo anhidro y se agregan 20,2 g (= 0,2 mol) de trietilamina. Se gotea, ahora, agitando en el plazo de 2 horas una solución de 46 g (= 0,2 mol) de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo en 100 cc de cloroformo seco. La temperatura interior sube aquí a unos 45° . Después de terminar la reacción exotérmica se sigue agitando aún durante 2 horas a $40-50^\circ$. La solu-

30.



ción de reacción se lava primeramente con agua, después con solución acuosa diluída de bicarbonato sódico y finalmente nuevamente con agua y se elabora entonces como se ha descrito en el ejemplo 4.

5. Se obtiene el dihidrocloruro de 3- γ -(4'-(γ -3",4",5"-trimetoxibenzoxipropil)-piperazino γ 17)- β -3",4",5"-trimetoxibenzoxipropil]-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros de punto de descomposición 188°.

10. Rendimiento: 69 g = 78,5 % de la teoría.

La 3- γ -(4'-(γ -hidroxipropil)piperazino γ 17)- β -hidroxipropil]-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina, necesaria como producto de partida, se puede obtener como sigue:

15. 28,4 g (= 0,1 mol) de 3- γ -cloro- β -hidroxipropil]-4-metil-6,7-dihidroxi-cumarina (obtenida por condensación de la α -acetil- γ -clorometil-butiro lactona con 1,2,4-triacetoxibenceno en forma análoga al método descrito en la patente británica 1.044.608)

20. se disuelven bajo calentamiento en 200 cc de dioxano. Después de enfriar a unos 40° se agregan 40 g de sulfato dimetílico y entonces se gotea bajo agitación en una atmósfera de gas de nitrógeno una solución de 42 g de potasa en 80 cc de agua. La mezcla de reacción

25. se sigue agitando a 40° hasta que una muestra, al mezclarse con sosa cáustica diluída, ya no presente ninguna decoloración amarilla, lo que sucede después de unas 2 - 3 horas. Al diluir con agua se precipita el producto de reacción en forma de agujas incoloras. Para

30. su limpieza se disuelve el producto en bruto aspirado



en cloroformo, la solución se lava con sosa cáustica diluida y se seca. Después de concentrar la solución cloroformica se obtiene la 3- γ -cloro- β -hidroxipropil-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina en forma de agujas incoloras de p.f. 184-185°

5.

Rendimiento: 24,8 g = 79 % de la teoría.

En forma análoga se obtiene:

3- γ -cloro- β -hidroxipropil-4-n-propil-6,7-dimetoxi-cumarina, P.f. 132°.

10.

3- γ -cloro- β -hidroxipropil-4-fenil-6,7-dimetoxi-cumarina P.f. 100°.

31,2 g (= 0,1 mol) de 3-(γ -cloro- β -hidroxipropil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina y 14,4 g de N-(γ -hidroxipropil)-piperazina se disuelven en 150 cc

15.

de clorobenceno y después de agregar 11 g de sosa anhidra se agita durante 7 horas a 120°. Después de enfriar se aspira de la sal común precipitada y el filtrado se concentra en vacío. El producto en bruto cristalizado después de concentrar se agita, para su ulterior limpieza, con 100 cc de acetato, se aspira y se

20.

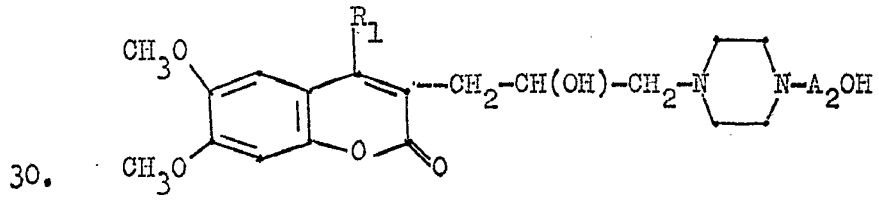
seca en vacío. Se obtiene así la 3- γ -(4'-(γ -hidroxipropil)-piperazino [17])- β -hidroxipropil-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina, de p.f. 148-151°.

Rendimiento: 30 g = 71,5 % de la teoría.

25.

En forma análoga se pueden preparar los siguientes compuestos intermedios:

Fórmula general:

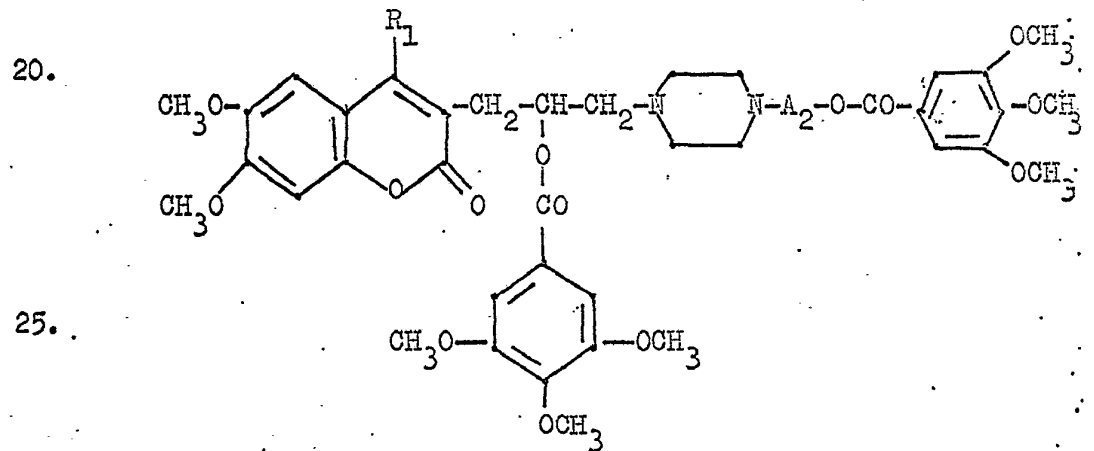




	<u>R₁</u>	<u>-A₂-</u>	<u>P.f.</u>
	CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	200-202°
	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	153-155°
	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	104-106°
5.	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ -	242-244° (como dihidrocloruro)
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	140-141°
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	132-137°
	nC ₃ H ₇	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	97-99°
10.	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -	133°
	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	224-225° (como dihidrocloruro)
	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	116-118°
	C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	124°

15. En forma análoga a como se ha descrito en el apartado 1 de este ejemplo se pueden obtener según la presente invención los compuestos siguientes:

Fórmula general:



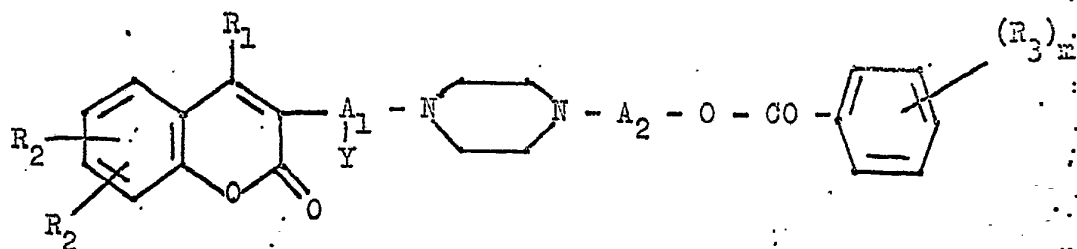
	<u>R₁</u>	<u>-A₂-</u>	<u>Punto de fusión ó punto de descomposición del dihidrocloruro</u>
30.	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	158°



	R_1	$-A_2-$	Punto de fusión ó punto de descomposición del dihidrocloruro
	CH_3	$-CH_2-CH(CH_3)-$	160°
	CH_3	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	130°
5.	nC_3H_7	$-CH_2CH_2-$	155°
	nC_3H_7	$-CH_2-CH(CH_3)-$	160°
	nC_3H_7	$-CH_2CH_2CH_2-$	158°
	nC_3H_7	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	148°
	C_6H_5	$-CH_2CH_2-$	172°
10.	C_6H_5	$-CH_2CH_2CH_2-$	165°
	C_6H_5	$-CH_2-CH(CH_3)-$	167°
	C_6H_5	$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$	148°

N O T A

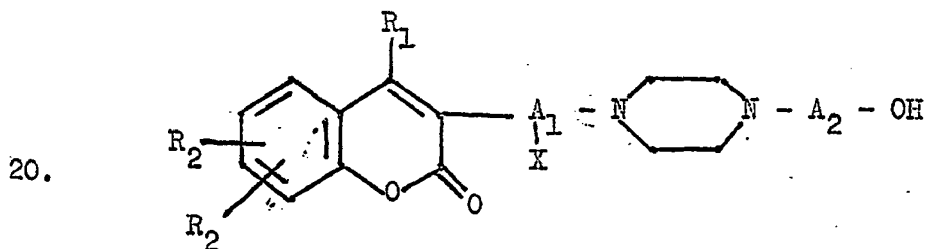
- Descrita suficientemente la naturaleza del inven
15. to así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas solicitudes de patente presentadas en Alemania con los números
20. C 43.388 IVd/12p de 21 de Septiembre de 1967 y C 43.426 IVd/12p de 26 de Septiembre de 1967, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia
25. del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE CUMARINA", caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la obtención de derivados
30. de cumarina, de fórmula general



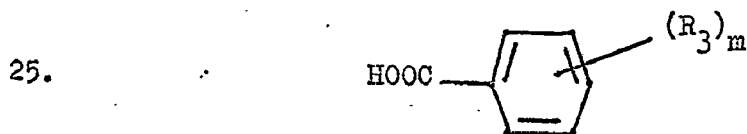
5. en la que R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior o ari-
lo, R_2 alcoxi en la posición 6,7 ó 7,8, R_3 alcoxi, m re-
presenta las cifras 1, 2 ó 3, A_1 significa un resto de
alquileo de cadena recta o ramificada con 2-3 átomos de
carbono, A_2 significa un resto de alquileo de cadena rec-
ta o ramificada con 2-4 átomos de carbono e Y significa
10. hidrógeno, un radical hidroxilo o el resto



15. caracterizado porque los derivados cumarínicos de fórmula
general



20. en la que X significa hidrógeno o un radical hidroxilo,
se acilan con un ácido alcoxibenzoico de fórmula general



25. o bién un derivado funcional del mismo, en caso dado en
presencia de un aceptor de ácido.

30. 2.- Procedimiento para la obtención de deriva-
dos de cumarina, tal y como queda sustancialmente descri

15 NOV. 1969

to en la presente Memoria.

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

Madrid, 15 NOV. 1969

CASSELLA FARBWERKE MAINKUR
AKTIENGESELLSCHAFT.



GOMEZ ACEBO Y MODEI
Firmado: F. Hernández Ruiz