

362656



PATENTE DE INVENCION

=====
Ref: 2832/I.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados de cumarina básicamente sustituidos".

=====

Solicitante

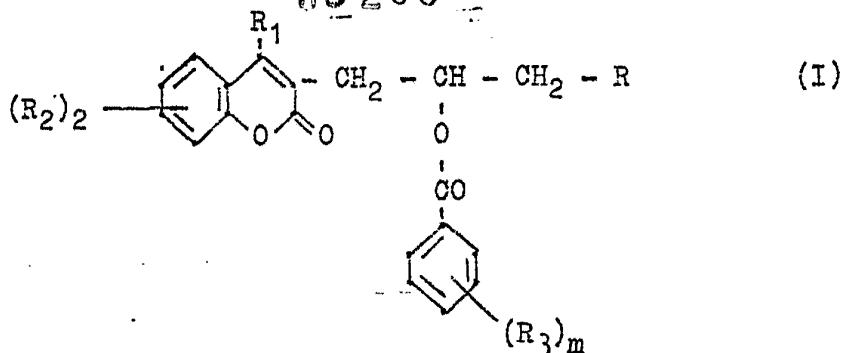
CASELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en 6000 Frankfurt (Main)-Fechenheim, Alemania.

=====

La presente invención se refiere a la obtención de nuevos derivados farmacológicamente valiosos, básicamente sustituidos de la cumarina de fórmula general



382650



en la que R significa un resto enlazado a través de un átomo de nitrógeno de una amina alifática, cicloalifática, aralifática, aromática o de una base de nitrógeno heterocíclica de 5 o 6 miembros libres de radicales aciloxi, R₁ alquilo o arilo de bajo peso molecular, R₂ radicales alcoxi que pueden estar en la posición 5,7, 6,7 ó 7,8, R₃ alcoxi, m. las cifras 1, 2 ó 3.

El resto enlazado a través de un átomo de nitrógeno de una amina R puede derivarse en la serie alifática de las mono- y diaminas, tales como alquilaminas, dialquilaminas, alquenilaminas, alquilendiaminas, hidroxialquilaminas, alcoxialquilaminas y aciloxialquilaminas.

Tales aminas son, por ejemplo:

Metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, dimetilamina, dietilamina, alilmetilamina, N,N-dietil-N'-metil-etilendiamina, N,N-dietil-N'-metilpropilendiamina, N-metil-etanolamina, N-metil-propanolamina, N-isopropiletanolamina, N-butiletanolamina, N-benciletanolamina, pudiendo estar los grupos hidroxil de las hidroxialquilaminas anteriormente indicadas esterificadas con un ácido carboxílico. Como ácidos carboxílicos pueden citarse, por ejemplo, el áci-



do fórmico, el ácido acético, el semiéster del ácido carbónico y los ácidos alcoxibenzóicos.

Aminas de la serie aralifática pueden ser, por ejemplo:

- 5. las fenilalquil-alquilaminas, tal como la bencil-metilamina, 3,4-dimetoxifenetil-metilamina, 2,3,4-trimetoxifenetil-metilamina, 3,4-dimetoxifenilisopropil-metilamina, 2,3,4-trimetoxifenilisopropil-metilamina.

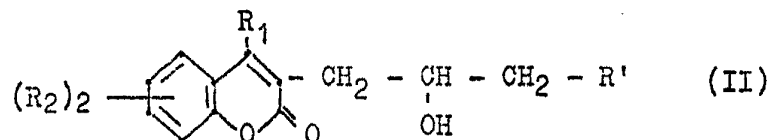
Como aminas aromáticas pueden citarse, por ejemplo:

- 10. N-metilanilina, N-metil-p-anisidina, N-metil-3,4-dimetoxianilina, N-metil-3,4,5-trimetoxianilina, N-metil-p-cloroanilina.

Como bases de nitrógeno heterocíclicas libres de radicales aciloxi pueden citarse, por ejemplo las bases de

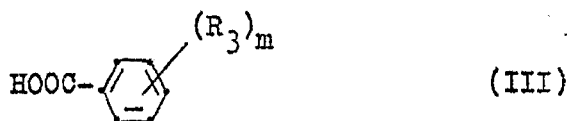
- 15. nitrógeno heterocíclicas de 5 y 6 miembros tales como pirrolidina, morfolina, piperidina, N-metilpiperazina, N-(β-hidroxi-etil)-piperazina, N-(γ-hidroxi-propil)-piperazina, N-(p-clorofenil)-piperazina, N-(2,3,4-trimetoxibencil)-piperazina, N-(3,4-dimetoxibencil)-piperazina, N-(2,5-dimetilfenilcarbamoilmetil)-piperazina, N-(3,4,5-trimetoxifenilcarbamoilmetil)-piperazina.
- 20.

Los derivados de la cumarina según la invención, se obtienen si los derivados de cumarina de fórmula general





5. en la que R' significa un resto enlazado a través de un átomo de nitrógeno de una amina alifática, cicloalifática, aralifática, aromática o de una base de nitrógeno de 5 o 6 miembros libre de radicales hidroxilo se acila con un ácido alcoxibenzóico de fórmula general



10. o bien un derivado funcional del mismo en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, y en caso dado los grupos protectores fácilmente dissociables contenido en el resto R' en los átomos de oxígeno o de nitrógeno se disocian por hidrogenación o saponificación.

15. Las 3- γ -amino- β -hidroxi-propil-cumarinas necesarias como productos de partida para este procedimiento se pueden obtener por reacción de las aminas correspondientes con las 3- γ -halógeno- β -hidroxi-propil-cumarinas o bien las correspondientes 3-(2',3'-epoxipropil)-cumarinas según procedimientos conocidos, por ejemplo, análogo a las enseñanzas de la patente británica 1.067.626 y la patente británica 1.135.907. También en el caso de emplearse aminas primarias como productos de partida se desarrolla la sustitución del átomo de halógeno de las 3- γ -halógeno- β -hidroxi-propil-cumarinas por el resto amino sorprendentemente con buenos rendimientos y sin reacciones secundarias perturbadoras. Mediante ulterior alquilación, se puede sustituir el átomo de hidrógeno de un grupo amino secundario en caso dado existente por restos de alquilo o bien aral-
- 20.
- 25.



quilo.

5. En el caso de emplearse productos de partida en los cuales el resto enlazado a través del átomo de nitrógeno de la amina R' contiene un radical hidroxialquilo, se forman al emplear 2 moles de ácido alcoxibenzóico o bién un derivado funcional del mismo, los correspondientes diésteres.

10. La obtención de tales derivados de cumarina según la presente invención, en los cuales el resto R está enlazado a través del átomo de nitrógeno de un radical amino secundario, se puede proceder también partiendo de un derivado de cumarina de fórmula general II en el que el radical amino secundario ulterior contenga un grupo protector fácilmente dissociable. Se obtiene así después de la
15. acilación del radical hidroxilo secundario con un ácido alcoxibenzóico o bién el derivado funcional y ulterior disociación del grupo protector que está en el átomo de nitrógeno los ésteres secundarios del ácido alcoxibenzóico según la presente invención de la cumarina de la fórmula
20. general I de arriba que aún contiene un radical amino secundario en la molécula. Como grupos protectores fácilmente dissociables en el sentido de arriba son adecuados, por ejemplo el resto bencil- y el resto benciloxicarbonilo.

25. Para la obtención de los derivados de cumarina según la presente invención que aún contienen un radical hidroxilo primario, libre, en el resto amino R se recomienda una esterificación por etapas bloqueándose primeramente el radical hidroxilo primario con un resto acilo fácilmente dissociable, como grupo protector, reaccionando después, según
30. la invención, el radical hidroxilo secundario aún li-



bre con un ácido alcoxibenzoico o bién un derivado funcional del mismo y finalmente disociando de nuevo el resto acílico fácilmente disociable en el radical hidroxilo primario.

5. Como restos alquilos de bajo peso molecular R_1 y como restos alcoxi R_2 o bién R_3 pueden citarse aquellos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

10. Los derivados según la presente invención de la cu marina son valiosos medicamentos; poseen, por ejemplo, un efecto específico dilatador de los vasos coronarios y son, a éste respecto, superiores a los productos de ésta clase conocidos. Sus sales son sustancias incoloras, cristalinas, fácilmente solubles en agua.

15. El estudio farmacológico del efecto dilatador de los vasos de la coronaria se realizó a base de la variación de la presión de oxígeno en la sangre de las venas coronarias en el perro, según el método de W.K.A. Schaper y colaboradores (véase W.K.A. SCHAPER, R. XHONNEUX y J.M. BOGAARD "Über die kontinuierliche Messung des Sauerstoffdrucks im venösen Coronarblut" (Sobre la medición continua de la presión de oxígeno en la sangre de las venas coronarias) (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.Path. u. Pharmak. 245, 383-389 (1963). Los animales narcotizados, de respiración espontánea, recibieron los preparados de investigación aplicados en forma intravenosa. En esta disposición de ensayo produce una dilatación de las arterias de la coronaria, provocada por la sustancia a investigar, y por lo tanto el aumento del flujo coronario que esto implica, un aumento de la presión del oxígeno en la sangre de las venas coronarias. La medición de la presión del oxígeno se efectuó polarográficamente
- 20.
- 25.
- 30.



con un electrodo de platino según Gleichmann-Lübbbers (véase U. GLEICHMANN y D.W. LUEBBERS "Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen und Flüssigkeiten mit der Platin-Elektrode unter besonderer Berücksichtigung der Messung im

5. Blut" (La medición de la presión de oxígeno en gases y líquidos con el electrodo de platino teniendo en consideración especial la medición en la sangre) Pflügers Arch. 271, 431-455 (1960)). La frecuencia cardiaca se determinó electrónicamente, en forma continua, de los máximos sistólicos
10. de la presión sanguínea arterial. La presión sanguínea arterial se midió en forma conocida con el electromanómetro "Statham-strain-gauge" en la arteria femoral.

En la tabla a continuación se han resumido los resultados de las investigaciones farmacológicas realizadas.

15. Los preparados se comprobaron cada vez en forma de sus dihidrocloruros.



Preparado	LD50 g/kg ratón	Dosi- fifi- cación mg/kg i.v.	Variación má- xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co- ronarias		Variación má- xima de la frecuencia cardiaca		Variación máxi- ma de la pre- sión sanguínea (sistole/dias- tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- γ -morfolino- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil-4-metil- 7,8-dimetoxi- -cumarina	i.v.: 0,14	0,5	+127	>50	-21	50	-27/-41	50
3- γ -(N-metil- N- β -cianetil- amino)- β -(3,4, 5-trimetoxiben- zoxi)-propil-4- -metil-7,8-dime- toxi-cumarina		0,5	+182	>60	-9	>60	-8/-14	>60
3- γ -N,N-bis- (β -etoxicarbo- niletíl)-amino- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil-4-metil- 7,8-dimetoxi- -cumarina		0,5	+74	30	-10	>30	-5/+7	>30
3- γ -tiomorfoli- no- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil-4-metil- 7,8-dimetoxi-cu- marina		0,5	+78	>35	-5	>35	-17/-28	20
3- γ -(N-metil-N- furfurilamino)- β - (3,4,5-trimetoxi- benzoxi)-propil- 4-metil-7,8-dime- toxi-cumarina	i.v.: 0,145	0,5	+135	>10	-8	>15	-40/-38	>10
3- γ -piperidino- β -(3,4,5-trimetoxi- benzoxi)-propil- 4-metil-7,8-dime- toxi-cumarina	i.v.: 0,042	0,5	+89	30	-9	>30	-9/-25	2
3- δ -(N-metil-N- biciclo-2.2.1- hept-2-ilmetil- amino)- β -(3,4,5- trimetoxibenzoxi)- propil-4-metil- 7,8-dimetoxi-cuma- rina	i.v.: 0,11	0,5	+113	25	-7	>25	-14/-17	20



Preparado	LD50 g/kg ratón	Dosi- fifi- cación mg/kg i.v.	Variación má- xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co- ronarias		Variación má- xima de la frecuencia cardiaca		Variación máxi- ma de la pre- sión sanguínea (Sistole/dias- tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- \int [*] -(N-metil- N-biciclo/2.2- 17-hept-2-en-6- ilmetilamino)- β i.v.: -(3,4,5-trimeto- xibenzoxi)-pro- pil/4-metil-7, 8-dimetoxi-cuma- rina	0,13	0,5	+ 61	>35	- 8	>35	\pm 0/-5	5
3- \int [*] -(N-metil- N-(1-etilpiperi- dina-3-il)-ami- no)- β -(3,4,5- trimetoxibenzo- i.v.: xi)-propil/4- 0,024 metil-7,8-dime- toxi-cumarina	0,024	0,5	+ 32	>25	+ 27	>25	-15/- 8	>25
3- \int [*] -(N-metil- N-ciclopropil- amino)- β -(3,4, 5-trimetoxiben- i.v.: zoxi)-propil/4 0,06 -metil-7,8-dime- toxi-cumarina	0,06	0,5	+ 36	40	+ 12	>20	- 6/-16	20
3- \int [*] -(N-metil- N-tetrahiárofur furalamino)- β - i.p.: (3,4,5-trimeto- 0,35 xibenzoxi)-pro- pil/4-metil-7,8- dimetoxi-cumari- na	0,35	0,5	+108	>45	- 7	45	-30/-35	>45
3- \int [*] -(N-metil- N-ciclohexilami- no)- β -(3,4,5- trimetoxibenzo- xi)-propil/4- metil-7,8-dime- toxi-cumarina		0,5	+ 73	>110	-28	>110	-18/-50	>110



Preparado	LD50 g/kg ratón	Dosi- ficação mg/kg i.v.	Variación má- xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co- ronarias		Variación má- xima de la frecuencia cardiaca		Variación máxi- ma de la pre- sión sanguínea (sistole/dias- tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- γ -morfolino- β -(3,4,5-trimeto- xibenzoxi)-pro- pil/4-metil-7,8 -di-n-butoxi-cu- marina	i.p.: >1 g	0,5	+50	>30	- 6	20	- 8/-19	30
3- γ -morfolino- β -(2-n-butoxi-3, 4-dimetoxibenzo- xi)-propil/4-me- til-7,8-dimetoxi- -cumarina		0,5	+53	>30	+ 7	>30	+14/+ 7	>30
3- γ -morfolino- β -(3,4,5-tri-eto- xibenzoxi)-pro- pil/4-metil-7,8 -dimetoxi-cumarina		0,5	+68	>100	-24	>100	-10/-10	>100
3- γ -morfolino- β -(4-n-butoxi-3,5- dimetoxibenzoxi)- propil/4-metil- 7,8-dimetoxi-cu- marina		0,5	+97	>80	+10	80	+ 2/-13	60
3- γ -dietilami- no- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil/4-metil- 7,8-dimetoxi-cu- marina	i.v.: 0,026	0,5	+70	40	+ 7	40	-17/-29	20
3- γ -pirrolidi- no- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil/4-metil- 7,8-dimetoxi-cu- marina		0,5	+59	20	+12	10	-21/-25	>20
3- γ -(N-3,4-di- metoxibencil-pi- peracino)- β -(3, 4,5-trimeto- xibenzoxi)-propil/4- metil-7,8-dimeto- xi-cumarina		0,5	+60	>25	-20	>25	-57/-66	>25

18 DE 1969



Preparado	LD50 g/kg raton	Dosi- fifi- cación mg/kg i.v.	Variación má- xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co- ronarias		Variación má- xima de la frecuencia cardiaca		Variación máxi- ma de la pre- sión sanguínea (sistole/dias- tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- γ -{N-(2,6- dimetilanilido carbonilmetil) -piperacino } - β -(3,4,5-trime- toxibenzoxi)- propil-4-me- til-7,8-dimeto- xi-cumarina	i.v.: >0,4	0,5	+36	>20	± 0	-	± 0	-
3- γ -morfoli- no- β -(3,4,5- trimetoxibenzo- xi)-propil-4- n-propil-7,8- dimetoxi-cuma- rina	i.v.: 0,22	0,5	+120	>50	-14	20	- 4/-11	>50
3- γ -dietil- amino- β -(3,4, 5-trimetoxiben- zoxi)-propil- 4-n-propil-7,8- dimetoxi-cuma- rina	i.v.: 0,05	0,5	+35	>65	+ 6	>65	-25/-23	>65
3- γ -dietil- amino- β -(3,4, 5-trimetoxiben- zoxi)-propil- 4-fenil-7,8-di- metoxi-cumarina		0,5	+55	30	+16	>40	± 0	-
3- γ -morfolino - β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil-4-metil- -6,7-dimetoxi- -cumarina	i.v.: 0,18	0,1	+112	10	+32	5	- 7	>20
3- γ -morfolino - β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil-4-fenil- -6,7-dimetoxi- cumarina	i.v.: >0,4	1,0	+80	10	- 8	>20	-11/-10	>20



12

Preparado	LD50 g/kg ratón	Dosisifi cación mg/kg i.v.	Variación má xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co ronarias		Variación má xima de la frecuencia cardiaca		Variación máxi ma de la pre sión sanguínea (sistole/dias tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- γ -diethyl- amino- β -(3,4, 5-trimethoxyben zoxi)-propyl- 4-phenyl-6,7-di methoxy-coumarin	i.p.: 0,6	1,0	+75	10	-11	10	-5/-15	>20
3- γ -morpholino - β -(3,4,5-tri methoxybenzoxi)- propyl-4-methyl -5,7-dimethoxy- -coumarin		0,1	+48	10	+27	>20	-13	>20
3- γ -morpholino - β -(3,5-dimetho xybenzoxi)-pro pyl-4-methyl-7, 8-dimethoxy-cuma rina	i.v.: 0,16	0,5	+118	>30	-5	>30	+6/+5	10
3- γ -N-methyl- N-3,4-dimethoxy- phenylisopropyl) -amino- β -(3,4, 5-trimethoxyben zoxi)-propyl-4 -methyl-7,8-dime thoxy-coumarin		0,5	+30	>55	-10	30	-5/-22	30
3- γ -(N-methyl- N-allylamino)- β - (3,4,5-trimetho xybenzoxi)-pro pyl-4-methyl-7, 8-dimethoxy-cuma rina	i.v.: 0,015	0,5	+64	>55	-15	>55	+23/+13	>55
3- γ -(N-methyl- N-ethoxypropyl)- amino- β -(3,4,5 -trimethoxyben zoxi)-propyl- 4-methyl-7,8-di methoxy-coumarin		0,5	+105	>40	-12	25	+11/+11	2



Preparado	LD50 g/kg raton	Dosi- ficação mg/kg i.v.	Variación má- xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co- ronarias		Variación má- xima de la frecuencia cardiaca		Variación máxi- ma de la pre- sión sanguínea (sistole/dias- tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- γ -(N-metil- N-dietilamino- propil)-amino- β - (3,4,5-trimeto- xibenzoxi)-pro- pil-4-metil-7, 8-dimetoxi-cuma- rina	i.v.: 0,0525	0,5	+65	>80	-18	>80	-17/-27	35
3- γ -(N-metil- N-3,4-dimetoxi- fenetil)-amino- β -(3,4,5-trime- toxibenzoxi)- propil-4-metil- 7,8-dimetoxi- -cumarina		0,5	+27	30	-9	30	+4/-17	10
3- γ -(N-metil- N-2,3,4-trimeto- xifenetil)-ami- no- β -(3,4,5- trimetoxibenzoxi) -propil-4-metil- 7,8-dimetoxi-cu- marina		0,5	+36	90	-15	>90	-14/-16	>90
3- γ -(N-metil- N-2,3,4-trimeto- xifenilisopropil) -amino- β -(3,4,5- trimetoxibenzoxi) -propil-4-metil- 7,8-dimetoxi-cuma- rina		0,5	+52	>40	-10	>40	-11/-15	>40
3- γ -N-metilami- no- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- propil-4-metil- 7,8-dimetoxi-cuma- rina	i.v.: 0,067	0,5	+74	>30	-3	2	-10/-23	>30



Preparado	LD50 g/kg ratón	Dosi- fi- cación mg/kg i.v.	Variación má- xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co- ronarias		Variación má- xima de la frecuencia cardíaca		Variación máxi- ma de la pre- sión sanguínea (sístole/dias- tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- γ -N-n-bu- tilaminó- β - (3,4,5-trimeto- xibenzoxi)-pro- pil-7-4-metil-7, 8-dimetoxi-cuma- rina		1,0	+113	20	-39	5	-12/-37	>20
3- γ -N-metil- N- β -(3,4,5- trimetoxibenzo- xi)-etilamino- β -(3,4,5-trime- toxibenzoxi)- propil-7-4-metil- -7,8-dimetoxi- -cumarina	i.v.: 0,095	0,5	+200	>60	- 9	60	+15	>60
3- γ -N-metil- N- β -(3,4,5- trimetoxibenzo- xi)-etilamino- β -(3,4,5-trime- toxibenzoxi)- propil-7-4-n-pro- pil-7,8-dimeto- xi-cumarina		0,5	+41	20	+92	20	- 6/-11	10
3- γ -N-metil- N- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- etilamino- β -(3 4,5-trimetoxi- benzoxi)-propil- -4-metil-5,7-di- metoxi-cumarina	i.p.: >1,0	0,5	+30	20	- 5	20	- 4/- 5	>20
3- γ -N-metil- N- β -(3,4,5-tri- metoxibenzoxi)- etilamino- β -(3 ,4,5-trimetoxi- benzoxi)-propil- -4-metil-5,7-di- metoxi-cumarina	i.p.: >1,0	0,5	+40	20	- 2	5	+1,5/-1	3

18 E

Preparado	LD50 g/kg ratón	Dosi- fifi- cación mg/kg i.v.	Variación má- xima de la presión de oxígeno en la sangre de las venas co- ronarias		Variación má- xima de la frecuencia cardiaca		Variación máxi- ma de la pre- sión sanguínea (sístole/dias- tole)	
			en %	en min.	en %	en min.	en %	en min.
3- γ -(N-n-bu- til-N- β -hidro- xietilamino)- β - (3,4,5-trimeto- xibenzoxi)-pro- pil/4-metil-7, 8-dimetoxi-cuma- rina	i.p.: 0,23	0,5	+238	>70	-13	30	-14/-26	>70
3- γ -N-metil- N- β -hidroxi- etil-amino- β - (3,4,5-trimeto- xibenzoxi)-pro- pil/4-metil- 7,8-dimetoxi- -cumarina	i.v.: 0,18	0,5	+ 92	>60	-16	>60	-12,5/-22	>60
3- γ -N-metil- N- β -hidroxi- etil-amino- β - (3,4,5-trimeto- xibenzoxi)-pro- pil/4-metil- 6,7-dimetoxi- -cumarina	i.v.: 0,16	0,5	+97	>40	+ 3	>40	-34/-34	>40

Para la preparación de tabletas y gráneas con los derivados de cumarina, que se obtienen de acuerdo con la presente invención, como componente de sustancia activa, se pueden mezclar estas sustancias con los excipientes auxiliares usuales para la fabricación de tabletas tales como fécula, lactosa, talco y similares. Se pueden emplear todos los materiales para la fabricación de tabletas y gráneas usuales en farmacia. Para la preparación de soluciones inyectables son especialmente adecuados, por ejemplo, los hidroclozuros de los derivados de la cumarina, ya que

5.

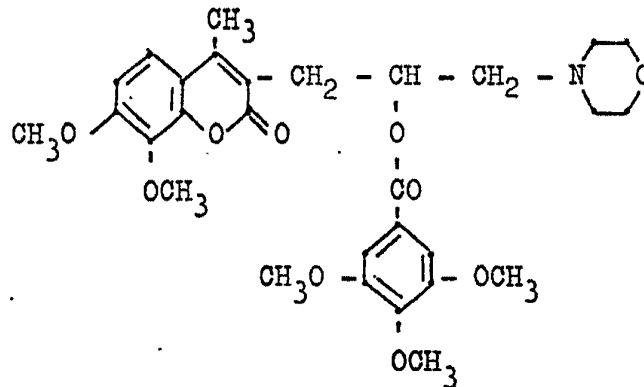
10.



éstos, en la mayoría de los casos son de buena solubilidad en agua. Naturalmente se pueden preparar también en forma conocida soluciones inyectables de productos no solubles en agua, empleando simultáneamente agentes de suspensión conocidos, emulsionadores y/o facilitadores de la solución.

5.

Ejemplo 1



- 36,3 g (0,1 mol) de 3-(γ -morfolino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en 200 cc de benceno anhidro y se agregan 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina. Se gotea ahora, bajo agitación y a temperatura ambiente, en el plazo de 30 minutos, una solución de 23 g (0,1 mol) de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico en 100 cc de benceno anhidro y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A continuación se agita aún durante 5 horas bajo reflujo y se aspira entonces en caliente del hidrocioruro de la trietilamina precipitada. El filtrado se lava con agua, solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y nuevamente con agua y se seca sobre sulfato sódico calcinado anhidro. Se destila entonces el disolvente en vacío a la trompa de agua a 50°. El residuo, un polvo cristalino incoloro, se frota con un poco de metanol y se aspira. Mediante re
- 10.
- 15.
- 20.



18 FEB 1969

cristalización en metanol se obtiene la 3- γ -morfolino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en forma de cristales del P.f. 163-165°.

Rendimiento: 42 g = 75,5 % de la teoría.

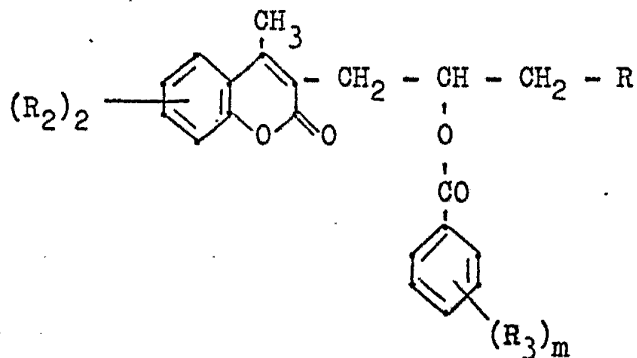
5. La 3-(γ -morfolino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina necesaria como producto de partida se puede obtener como sigue:





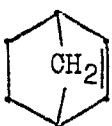
- 31.2 g (0,1 mol) de 3-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina (obtenida según el método
10. indicado en la patente británica 1.135.907, ejemplo 2, párrafo 2) y 9,5 g (0,108 moles) de morfolina se disuelven en 150 cc de clorobenceno anhidro y después de agregar 11 g de sosa anhidra se agita durante 12 horas a 120°. Después de
15. enfriar se aspira de la sal común precipitada y el filtrado se concentra en vacío. El producto en bruto así obtenido se recoge para su ulterior limpieza en éster acético, se lava con agua y después se seca sobre potasa. Al introducir gas
20. de hidrógeno clorado en la solución éster acética se precipita el hidrocloreuro de la 3-(γ -morfolino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en forma de cristales incoloros del P.f. 200°.

Rendimiento: 31 g = 78 % de la teoría.

- En forma análoga a como se ha descrito en este ejemplo se pueden obtener los siguientes derivados de cumarina básicamente sustituidos según la presente invención:
- 25.

Fórmula general



$(R_2)_2$	R	$(R_3)_m$	P.f. del hidrocloreuro
7,8-(OCH ₃) ₂	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CN	3,4,5-(OCH ₃) ₃	70° descomposición
"	-N(CH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅) ₂	"	108°
"		"	208-211°
"	-N(CH ₃)-CH ₂ - 	"	85° descomposición
"	-N H 	"	126°
"	-N(CH ₃)-CH ₂ - 	"	153°
"	-N(CH ₃)-CH ₂ - 	"	143°



18 FEB 1969

$(R_2)_2$

R

$(R_3)_m$

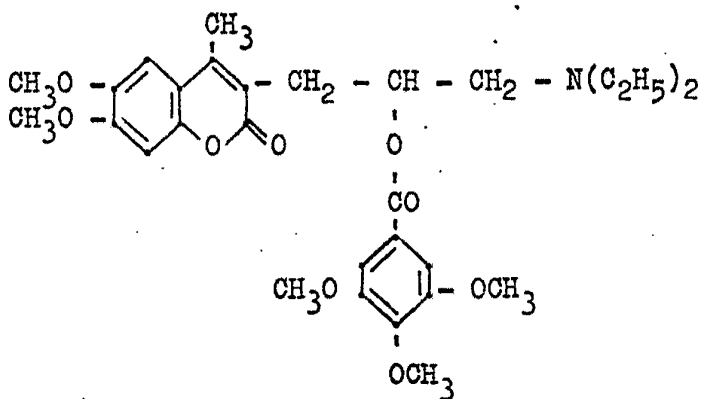
P.f. del hidrocioruro

7,8-(OCH ₃) ₂		3,4,5-(OCH ₃) ₃	168°
"		"	118°
"		"	115°
"		"	118°
7,8-(O-n.C ₄ H ₉) ₂		"	123°
7,8-(OCH ₃) ₂	"	2-(O-n.C ₄ H ₉), 3,4-(OCH ₃) ₂	213°
"	"	3,4,5-(OC ₂ H ₅) ₃	133°
"	"	4-(O-n.C ₄ H ₉), 3,5-(OCH ₃) ₂	147°



Ejemplo 2

18



- 18,5 g (0,053 moles) de 3-(γ-dietilamino-β-hidroxi-propil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina se disuelven en 100 cc de tolueno anhidro. Después de agregar 5,4 g (0,0535 moles) de trietilamina se gotea bajo agitación y a temperatura ambiente una solución de 12,2 g (0,053 moles) de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico en 50 cc de tolueno anhidro.
5. A continuación se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después aún durante 5 horas a 100°. Después de enfriar, se elabora la mezcla de reacción como se ha indicado en el ejemplo 1. Se obtiene así la 3-γ-dietilamino-β-(3,4,5-trimetoxibenzoíloxi)-propil-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina del P.f. 165-167°.

Rendimiento 27 g = 88 % de la teoría.

15. La 3-(γ-dietilamino-β-hidroxi-propil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina necesaria como producto de partida se puede obtener como sigue:

- a) 28,4 g (0,1 mol) de 3-(γ-cloro-β-hidroxi-propil)-4-metil-6,7-dihidroxi-cumarina (obtenida por condensación de la α-acetil-γ-clorometil-butirolactona con 1,2,4-tri-
- 20.



acetoxibenceno. análogo al método indicado en la patente británica 1.044.608) se disuelven bajo calentamiento en 300 cc de dioxano. Se deja enfriar a 30° y se agregan 37,8 g (0,3 moles) de sulfato de dimetilo. A esto se gotea, bajo

5. agitación, una solución de 12 g (0,3 moles) de sosa cáustica en 30 cc de agua. A continuación se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a 25-30°, se agregan nuevamente 18,9 g (0,15 moles) de sulfato de dimetilo y, bajo agitación

10. se gotea una solución de 6 g (0,15 moles) de sosa cáustica en 20 cc de agua. Después de agitar ulteriormente durante 5 horas a temperatura ambiente se diluye la mezcla de reacción con agua y el producto en bruto precipitado se recoge en cloruro metilénico. Para la ulterior purificación se lava la capa cloruro metilénica con lejía sódica y después

15. con agua y se seca. Después de concentrar por evaporación la solución cloruro metilénica se obtiene así la 3-(2',3'-epoxipropil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina de P.f. 144-146°. Rendimiento: 18 g = 65,2 % de la teoría.

b) 18 g (0,065 moles) de 3-(2',3'-epoxipropil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina se disuelven en 80 cc de alcohol

20. y después de agregar 14,6 g (0,2 moles) de dietilamina se agita en un autoclave de agitación durante 12 horas a 110°. Después de enfriar se concentra la mezcla de reacción por evaporación en vacío. El residuo se recristaliza para su

25. ulterior purificación en éster acético. Se obtiene así la 3-(γ-dietilamino-β-hidroxi-propil)-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina en forma de agujas incoloras del P.f. 105-106°. Rendimiento: 18,5 g = 84 % de la teoría.

De modo análogo al procedimiento indicado en el

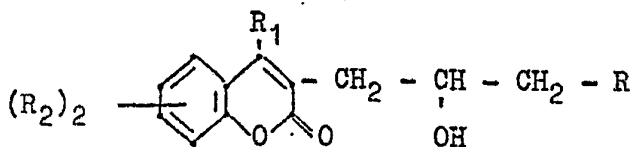
30. ejemplo 1, párrafo 2 y ejemplo 2, párrafo b) se pueden obtener



ner los siguientes productos de partida: las 3-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-6,7- ó bien -7,8-dimetoxi-cumarinas necesarias para su obtención están descritas en la patente británica 1.135.907 en los ejemplos 2, apartado 2 y 6, apartado

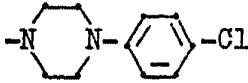
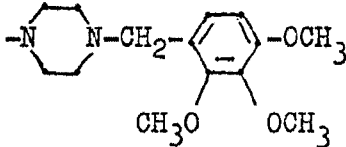
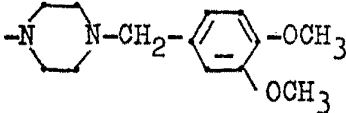
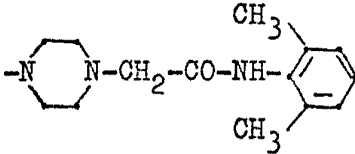
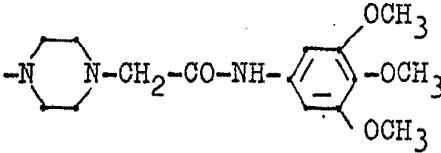
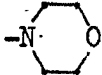

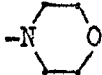
5. 3. La síntesis de la 3-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-4-metil-5,7-dimetoxi-cumarina de P.f. 125-128° se puede realizar en forma análoga por metilación de la 3-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-4-metil-5,7-dihidroxi-cumarina de P.f. 247-248° con sulfato dimetílico.

10. Fórmula general de los productos de partida correspondientes:



$(R_2)_2$	R_1	R	P.f.
7,8-(OCH ₃) ₂	CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	82°
"	"		99-101°
"	"		110°
"	"	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	103°
"	"		75° (dihidrocloruro)



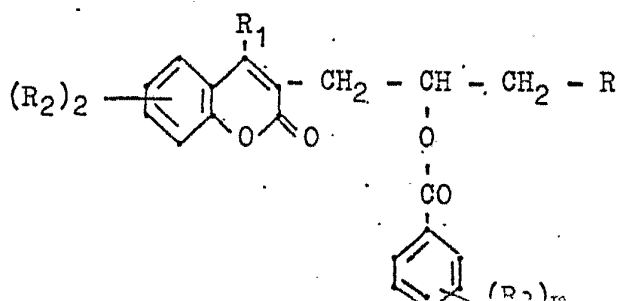
$(R_2)_2$	R_1	R	P.f.
7,8-(OCH ₃) ₂	CH ₃		180°
"	"		233° (dihydrochloruro)
"	"		261° (dihydrochloruro)
"	"		159°
"	"		158°
"	C ₃ H ₇		190° (hidrochloruro)
"	"		188°
"	"	-N(C ₂ H ₅) ₂	112°
"	C ₆ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂	190° (hidrochloruro)
"	"		124-125°





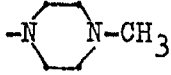
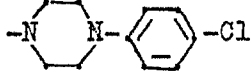
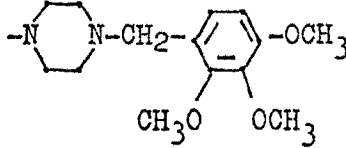
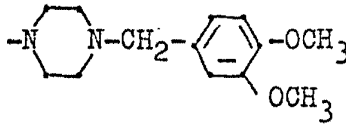
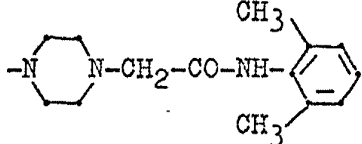
$(R_2)_2$	R_1	R	P.f.
7,8-(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅		156° (hidro-cloruro)
6,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃		250°
"	"		136°
"	C ₃ H ₇	-N(C ₂ H ₅) ₂	195° (hidro-cloruro)
"	"		125°
"	C ₆ H ₅		135° (hidro-cloruro)
"	"	-N(C ₂ H ₅) ₂	116° (hidro-cloruro)
5,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃		231° (hidro-cloruro)

En forma análoga a la descrita en los ejemplos 1 y 2 respectivamente en el párrafo 1, se pueden obtener los siguientes compuestos según la presente invención:

Fórmula general:



18 ENE 4969

$(R_3)_m$	$(R_2)_2$	R_1	R	P.f. (hi drocloru- ro)
3,4,5-(OCH ₃) ₃	7,8-(OCH ₃) ₃	CH ₃	-N(C ₂ H ₅) ₂	229-232°
"	"	"		163-166°
"	"	"		130°
"	"	"	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	152-153° dihidro- cloruro
"	"	"		160° dihi- drocloru- ro
"	"	"		155° dihi- drocloru- ro
"	"	"		208° dihi- drocloru- ro
"	"	"		240° dihi- drocloruro
"	"	"		161° dihi- drocloruro

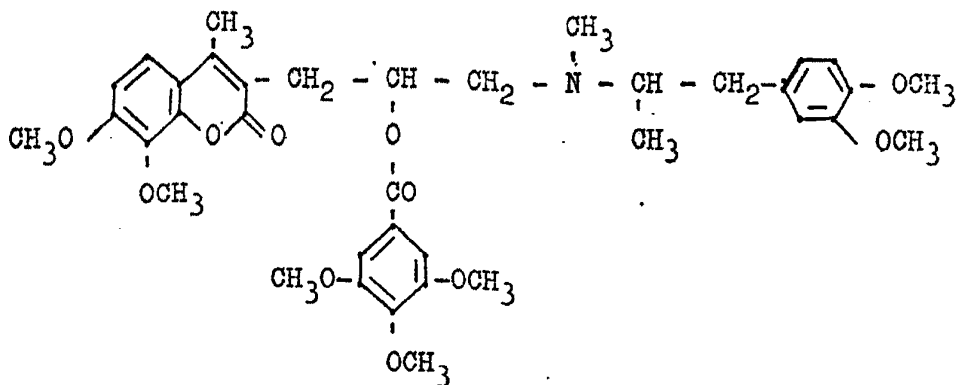


$(R_3)_m$	$(R_2)_2$	R_1	R	P.f. (hydrochloruro)
3,4,5-(OCH ₃) ₃	7,8-(OCH ₃) ₃	CH ₃		165° dihydrocloruro
"	"	C ₃ H ₇		140°
"	"	"		102°
"	"	"	-N(C ₂ H ₅) ₂	110°
"	7,8-(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅	-N(C ₂ H ₅) ₂	116°
"	"	"		125°
"	"	"		145° (Base)
"	6,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃		214°
"	"	"		229°
"	"	C ₃ H ₇	-N(C ₂ H ₅) ₂	225°
"	"	"		238°



$(R_3)_m$	$(R_2)_2$	R_1	R	P.f. (hidrocloruro)
3,4,5-(OCH ₃) ₃	6,7-(OCH ₃) ₂	C ₆ H ₅		120°
"	"	"	-N(C ₂ H ₅) ₂	100°
"	5,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃		180°
4-OCH ₃	7,8-(OCH ₃) ₂	"		230°
3,5-(OCH ₃) ₂	"	"		238°

Ejemplo 3



48,5 g (0,1 mol) de 3- γ -N-metil-N-(3,4-dimetoxifenil-isopropil)-amino- β -hidroxi-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en 300 cc de benceno anhidro y se agregan 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina. Después se gotean a temperatura ambiente, bajo agitación, en el plazo de 1 hora, 23 g (0,1 mol) de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico, disuelto en 100 cc de benceno anhidro. A continuación se agita durante

- 5 horas bajo reflujo y se aspira entonces en caliente del hidrocioruro de la trietilamina precipitada. Se trabaja entonces como en el ejemplo 1. Se obtiene el hidrocioruro de la 3- γ -N-metil-N-(3,4-dimetoxifenilisopropil)-amino- β -(3, 4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina
5. en cristales incoloros de P.f. 125°.

Rendimiento: 56 g = 78 % de la teoría.

- La 3- γ -N-metil-N-(3,4-dimetoxifenilisopropil)-amino- β -hidroxi-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina necesaria como producto de partida se puede obtener como sigue:
- 10.

- a) 31,2 g (0,1 mol) de 3-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina y 18 g (0,1 mol) de 3,4-dimetoxi-fenilisopropilamina se disuelven en 200 cc de clorobenceno anhidro y después de agregar 11 g de sosa anhidra se agita durante 12 horas a 120-130°. Se aspira en caliente de lo insoluble y el filtrado se concentra por evaporación en vacío a la trompa de agua a 50°. El producto en bruto así obtenido se recristaliza en éster acético. Se obtiene la 3- γ -N-(3,4-dimetoxifenilisopropil)-amino- β -hidroxi-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros de P.f. 112°.
- 15.
- 20.

Rendimiento: 42 g = 89 % de la teoría.

- b) 47,1 g (0,1 mol) de 3- γ -N-(3,4-dimetoxifenilisopropil)-amino- β -hidroxi-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se suspenden en 500 cc de agua y después de agregar 13,4 g de solución al 40 % de formaldehído y 9 g de ácido fórmico se agita bajo reflujo durante 10-12 horas. Después de enfriar se pone la solución clara alcalina con potasa (pH 9) y se extrae con éster acético. La solución éster acética se lava nuevamente con agua y después de secar sobre sulfato sódico calcinado anhidro se destila el disolvente en
- 25.
- 30.



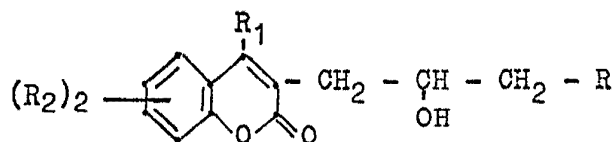
18 MAR 1909

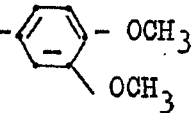
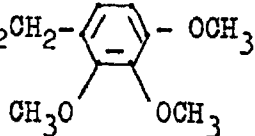
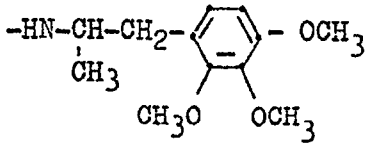
vacío a la trompa de agua a 40°. El residuo se recristaliza en éster acético y se obtiene la 3- γ -N-metil-N-(3,4-dimetoxifenilisopropil)-amino- β -hidroxi-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros del P.f. 90°.

5. Rendimiento: 38 g = 78 % de la teoría.

De modo análogo al procedimiento indicado en el ejemplo 3, párrafos a y b se pueden obtener los siguientes productos de partida:

Fórmula general:



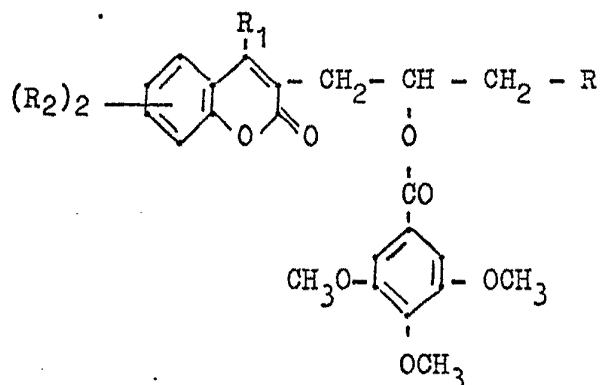
$(R_2)_2$	R_1	R	P.f.
7,8-(OCH ₃) ₂	CH ₃	-HN-CH ₂ CH=CH ₂	90°
"	"	-HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OC ₂ H ₅	115°
"	"	-HN-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	105°
"	"	-HN-CH ₂ CH ₂ - 	129°
"	"	-HN-CH ₂ CH ₂ - 	140°
"	"	-HN- 	122°

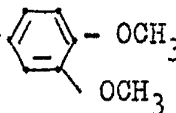
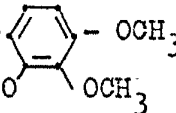
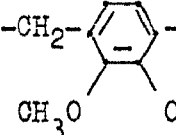
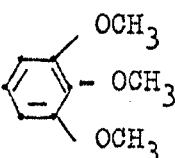


$(R_2)_2$	R_1	R	P.f.
7,8-(OCH ₃) ₂	CH ₃		219° (hidroclo- ruro)
"	"	CH ₃ -N-CH ₂ -CH=CH ₂	aceite
"	"	CH ₃ -N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OC ₂ H ₅	103° (hidroclo- ruro)
"	"	CH ₃ -N-CH ₂ CH ₂ =CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	aceite
"	"		102°
"	"		aceite
"	"		aceite
"	"		70° (hidroclo- ruro) descompo- sición.

De los productos de partida arriba mencionados se pueden obtener los siguientes compuestos de la presente invención según el procedimiento indicado en el ejemplo 3, párrafo 1.

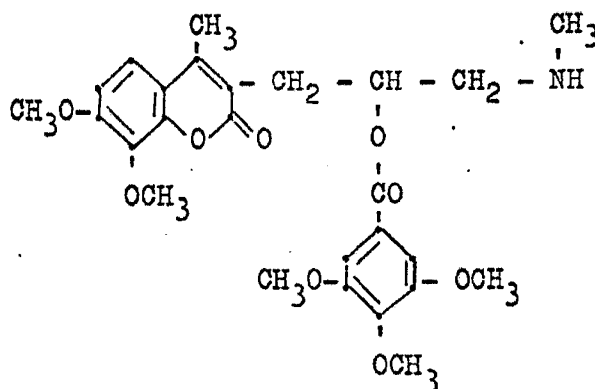
Fórmula general:



$(R_2)_2$	R_1	R	P.f. (hidroclo- ruro)
7,8-(OCH ₃) ₂	CH ₃	-N(CH ₃)-CH ₂ CH=CH ₂	70°
"	"	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OC ₂ H ₅	189°
"	"	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -N(C ₂ H ₅) ₂	75°
"	"	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -  -OCH ₃	130°
"	"	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ -  -OCH ₃	115°
"	"	-N(CH ₃)-CH(CH ₃)-CH ₂ -  -OCH ₃	120°
"	"	-N(CH ₃)- 	75°



Ejemplo 4



- 26 g de (0,0655 moles) de 3-(γ -N-metil-N-bencil-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en 200 cc de benceno anhidro y se agregan 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina. Después se gotea bajo agitación, a temperatura ambiente, una solución de 23 g (0,1 mol) de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzóico en 80 cc de benceno anhidro y se agita ulteriormente durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se calienta la mezcla de reacción hasta hervir y se agita durante 5 horas bajo reflujo. Después de enfriar se aspira del hidrocioruro de la trietilamina precipitada y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo así obtenido se disuelve en éster acético. Para la ulterior limpieza se lava la solución éster acética con agua, solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y después nuevamente con agua. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro se concentra la solución éster acética por evaporación en vacío y el residuo oleinoso resultante se agita con éter absoluto. Se obtiene así la 3- γ -N-metil-N-bencil-amino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en forma de agujas incoloras de P.f. 118-120°. Rendimiento: 25 g = 64,6 % de la teoría.



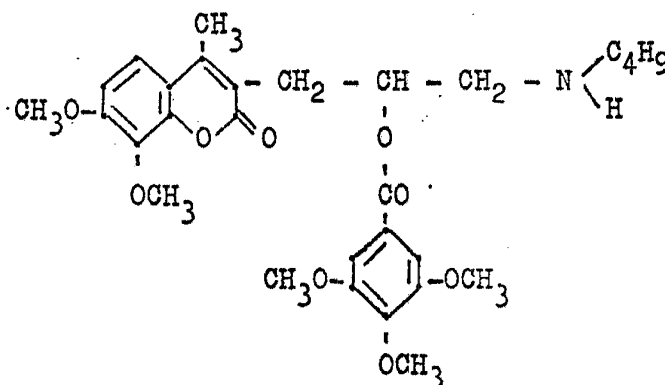
18 1969

- 25 g (0,0423 moles) de 3- γ -N-metil-N-bencil-amino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en 150 cc de alcohol y después de agregar la cantidad equivalente de ácido clorhídrico alcohólico se hidrogena con 3 g de paladio-carbón al 5 % a 40° y 2 atmósferas de presión de hidrógeno. Después de aproximadamente 2 horas es terminada la hidrogenación. Se separa por filtración en caliente del catalizador y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo se agita con éter absoluto. Después de reposar algún tiempo cristaliza el hidrocloreto de la 3- γ -metilamino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en forma de agujas incoloras de P.f. 166-169°.
- Rendimiento: 19 g = 83,7 % de la teoría.
15. La 3-(γ -N-metil-N-bencil-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina necesaria como producto de partida se puede obtener como sigue:
- a) 31,2 g (0,1 mol) de 3-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina y 21,4 g (0,2 moles) de bencilamina se disuelven en 150 cc de clorobenceno anhidro y después de agregar 11 g de sosa anhidra se agita durante 15 horas a 120°. Después de enfriar se aspira la sal común precipitada y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. El residuo así obtenido se disuelve en éster acético, se lava con agua y la solución éster acética se concentra, después de secar sobre potasa, por evaporación en vacío. El producto de reacción cristaliza en forma de agujas incoloras de P.f. 112-114°.
- Rendimiento: 28 g = 73 % de la teoría.
30. b) 28 g (0,073 moles) de 3-(γ -bencilamino- β -hidroxi-



5. -propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en una mezcla de 22 g de ácido fórmico al 90 %, 25 cc de agua y 16,5 cc de solución acuosa al 40 % de formaldehído y después se calienta durante 10 horas bajo agitación al reflujo. Después de enfriar se pone la mezcla de reacción alcalina mediante introducción de potasa sólida y el aceite precipitado se recoge en éster acético. La solución éster acética se lava varias veces con agua y después de secar sobre potasa anhidra se concentra por evaporación en vacío. Se obtiene así la 3-(γ -N-metil-N-bencil-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina como aceite incoloro que se puede seguir reaccionando sin ulterior purificación.
10. Rendimiento: 26 g = 90 % de la teoría.

Ejemplo 5



15. 28 g (0,058 moles) de 3-(γ -N-benciloxycarbonil-N-n-butyl-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se suspenden en 200 cc de tolueno anhidro y se agregan 9 g (0,09 moles) de trietilamina. Se gotea ahora bajo agitación, a temperatura ambiente, una solución de 20,8 g (0,09 moles) de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico en 80 cc de to-
- 20.



- luego anhidro. A continuación se agita durante 12 horas a 100° y después de enfriar se lava con solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico^y/con agua. La capa toluénica se separa, se seca sobre potasa anhidra y después se concentra por evaporación en vacío. El residuo oleinoso se agita bajo calentamiento con éter absoluto y se separa por filtración de las reducidas cantidades de partes insolubles. Después de reposar algún tiempo cristaliza la 3- γ -N-bencil-oxycarbonil-N-n-butilamino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en forma de agujas incoloras de P.f. 98-102°.

Rendimiento: 28 g = 71,2 % de la teoría.

- 28 g (0,0414 moles) de 3- γ -N-benciloxycarbonil-N-n-butil-amino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se introducen, bajo agitación, a temperatura ambiente, en 80 g de ácido acético glacial saturado con ácido bromhídrico. Después de haberse disuelto la sustancia introducida con desarrollo de anhídrido carbónico se agita aún durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se diluye la solución de reacción clara con 5 veces su cantidad de éter absoluto. Después de reposar algún tiempo se separa el hidrobromuro de la 3- γ -n-butilamino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina del punto de descomposición 90° como polvo cristalino.

25. Rendimiento: 23 g = 89 % de la teoría.

La 3-(γ -N-benciloxycarbonil-N-n-butil-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina necesaria como producto de partida se puede obtener como sigue:

- a) 31,2 g (0,1 mol) de 3-(γ -cloro- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven bajo calen



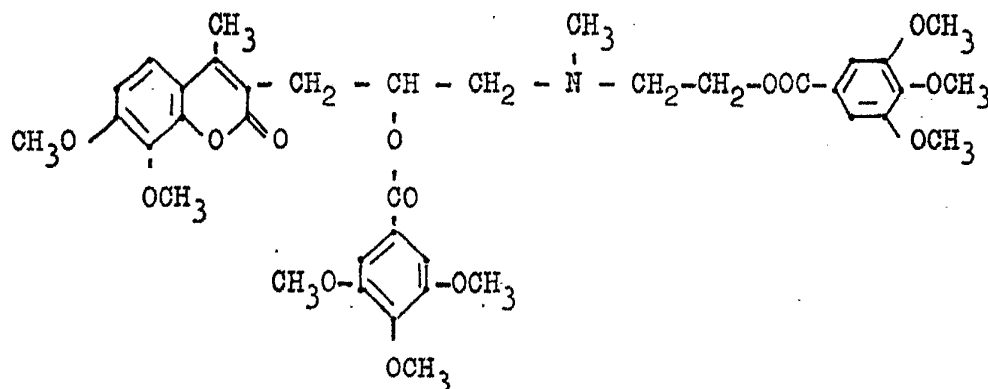
- tamiento en 250 cc de etanol y después de agregar 40 g (0,55 moles) de n-butilamina se agita durante 15 horas bajo reflujo. Después de enfriar se aspira el producto de reacción que se ha precipitado en forma cristalina y el filtrado se concentra por evaporación en vacío. De la lejía madre cristalizan después de reposar algún tiempo nuevamente reducidas cantidades del producto que para la ulterior limpieza se recrystalizan en éster acético. Se obtiene así la
5. 3-(γ -n-butilamino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina de P.f. 130^o.
10. Rendimiento: 24 g = 69 % de la teoría.
- b) Se introducen 8 g (0,081 moles) de fosgeno, bajo agitación y enfriando con un baño de hielo en 50 cc de tolueno anhidro, Después se gotea bajo enfriamiento una solución de 8 g (0,074 moles) de alcohol bencílico en 20 cc de tolueno anhidro. Esta solución de reacción se agita ahora 1/2 hora en el baño de hielo y después durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar por evaporación en vacío se diluye el residuo con 20 cc de cloruro metilénico y después, bajo agitación, a una temperatura de 5-10^o, se gotea en una solución de 24 g (0,069 moles) de 3-(γ -n-butilamino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina y 7,2 g (0,071 moles) de trietilamina en 180 cc de cloruro metilénico. Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente se lava la solución de reacción varias veces con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y después se concentra por evaporación en vacío hasta sequedad. El residuo se agita con un poco de éter absoluto, se aspira y se seca. Se obtiene de esta manera la 3-(γ -N-benciloxi-carbonil-N-n-butyl-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



de P.f. 109-110°.

Rendimiento: 28 g = 84 % de la teoría.

Ejemplo 6



5. 38,75 g (0,1 mol) de hidrocloruro de la 3-(γ -N-metil-N- β -hidroxietil-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en 200 cc de cloroformo anhidro y se agregan 30,3 g (0,3 moles) de trietilamina. En la solución clara se gotea a temperatura ambiente, bajo agitación, una solución de 46 g (0,2 moles) de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico en 150 cc de cloroformo anhidro y en el plazo de 1 hora. Después de disminuir la reacción exotérmica se agita aún durante 2 horas a 40-50°. La solución de reacción obtenida se lava primeramente varias veces con agua, después con solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Se separa ahora por destilación el disolvente en el vacío a la trompa de agua a 40° y el residuo, un aceite amarillo claro, se disuelve para su ulterior purificación en ácido clorhídrico acuoso diluido. Esta solución se extrae con éter y se filtra hasta estar clara. Mediante adición de potasa hasta una reacción alcalina (pH 9) se separa el diéster deseado como aceite incoloro. Se extrae con éster acético,
- 10.
- 15.
- 20.



18 FEB 1969

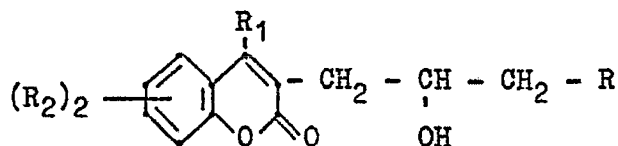
- la solución éster acética se lava varias veces con agua y se seca sobre sulfato sódico calcinado anhidro. Ahora se separa por destilación el disolvente en vacío a la trompa de agua a 40° y el residuo, un aceite incoloro, se disuelve en éter anhidro. Mediante adición de ácido clorhídrico etérico hasta la reacción ácida al rojo congo se obtiene el hidrocioruro de la 3- γ -N-metil-N- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-etil-amino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina como cristales incoloros del P.f. 118° bajo descomposición.
- 5.
- 10.

Rendimiento: 63 g = 81 % de la teoría.

- El hidrocioruro de la 3-(γ -N-metil-N- β -hidroxietil-amino- β -hidroxi-propil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina empleada como producto de partida en el ejemplo 6 del P.f. 98-102° se obtiene mediante reacción de 3-(γ -cloro- β -hidroxipropil)-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina con N-metil-etanolamina según el procedimiento indicado en el ejemplo 1, párrafo 2.
- 15.

- En forma análoga se obtuvieron los siguientes productos de partida:
- 20.

Fórmula general:



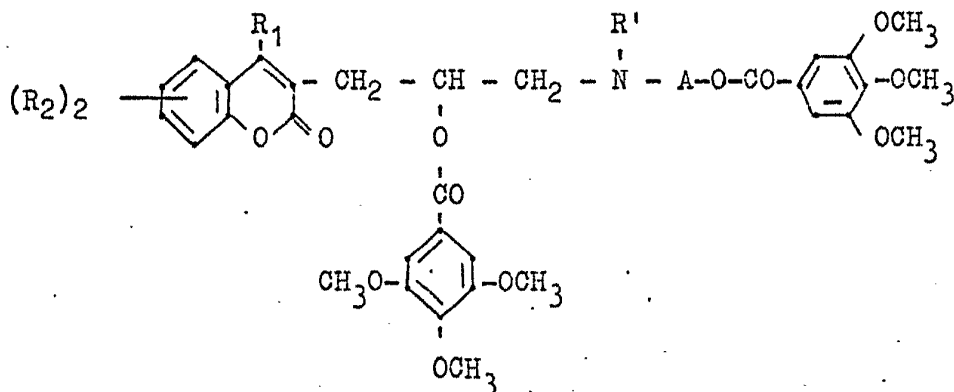


18 1969

$(R_2)_2$	R_1	R	P.f.
7,8-(OCH ₃) ₂	CH ₃	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	65° (Base)
"	"	-N(C ₄ H ₉)-CH ₂ CH ₂ OH	oleaginoso
"	"	-N[CH(CH ₃) ₂]-CH ₂ CH ₂ OH	161° (hidroclo- ruro)
"	"	-N(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CH ₂ CH ₂ OH	oleaginoso
"	C ₃ H ₇	-N(CH ₃)-CH ₂ CH ₂ OH	131° (hidroclo- ruro)
"	C ₆ H ₅	"	86°
6,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃	"	120° (Base)
"	C ₆ H ₅	"	156° (hidroclo- ruro)
5,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃	"	87° (Base)

En forma análoga a la descrita en el ejemplo 6, se pueden obtener también los derivados correspondientes a la siguiente fórmula general:

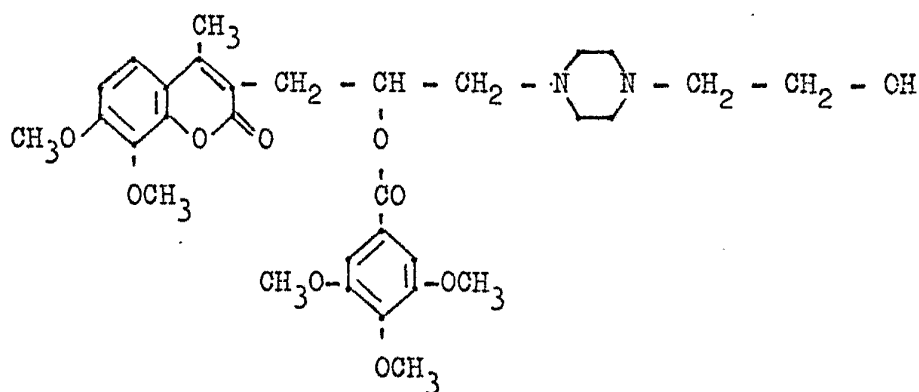
Fórmula general:





$(R_2)_2$	R_1	R'	A	P.f. o sea punto de descomposición (hidrocloruro)
7,8-(OCH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	125°
"	"	C ₄ H ₉	-CH ₂ -CH ₂ -	77°
"	"	CH(CH ₃) ₂	"	165°
"	"	CH ₂ -C ₆ H ₅	"	105°
"	C ₃ H ₇	CH ₃	"	118°
"	C ₆ H ₅	"	"	135°
6,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃	"	"	125°
"	C ₆ H ₅	"	"	130°
5,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃	"	"	114°

Ejemplo 7



- 47,8 g (0,1 mol) de 3- $\{\gamma$ -4- β -(etoxicarboniloxi)-etil $\}$ -piperazino β -hidroxi-propil $\}$ -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se disuelven en 200 cc de cloroformo anhidro y se agregan 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina. Ahora se go
5. tea a temperatura ambiente, bajo agitación, una solución de 23 g (0,1 mol) de cloruro 3,4,5-trimetoxibenzoílico en 100 cc de cloroformo anhidro y en el plazo de 1 hora. Después de terminar la reacción exotérmica se agita aún durante 2 horas a 40-50° y se elabora como arriba. Se obtiene la
10. 3- $\{\gamma$ -4- β -(etoxicarboniloxi)-etil $\}$ -piperazino β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\}$ -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros de P.f. 88-90°.
- Rendimiento: 55 g = 82 % de la teoría.
- 67, 2 g (0,1 mol) de 3- $\{\gamma$ -4- β -(etoxicarboniloxi)-etil $\}$ -piperazino β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\}$ -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se agitan en 100 cc de ácido clorhídrico acuoso al 10 % durante 4 horas a 70-80°. Después de enfriar se pone la solución clara alcalina con potasa y se extrae el aceite incoloro precipitado con éster acético.
15. Después de secar sobre sulfato sódico calcinado anhidro se concentra por evaporación en vacío a la trompa de agua a 40° y el residuo, un aceite incoloro, se disuelve en éter anhidro. Mediante adición de ácido clorhídrico etérico hasta que la reacción sea ácido al rojo congo se obtiene el di
20. hidrocioruro de la 3- $\{\gamma$ -4-(β -hidroxietil)-piperazino β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil $\}$ -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros del P.f. 155° (descomposición).
- Rendimiento: 45 g = 67 % de la teoría.
30. La 3- $\{\gamma$ -4- β -(etoxicarboniloxi)-etil $\}$ -piperazino β



-β-hidroxi-propil } -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina necesaria como producto de partida se puede obtener como sigue:

5. 40,6 g (0,1 mol) de 3-γ-4-(β-hidroxi-etil)-piperazino-β-hidroxi-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina (obtenida según el procedimiento indicado en la patente británica 1.135.907, ejemplo 2, párrafo 2 y 3) se disuelven en 200 cc de cloroformo anhidro y se agregan 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina. Ahora se gotea a temperatura ambiente una solución de 10,8 g (0,1 mol) de cloroformiato de etilo en 100 cc de cloroformo anhidro en el plazo de 1 hora. Se agita a continuación durante 5 horas a temperatura ambiente. Después se lava la solución de reacción varias veces con agua, solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y nuevamente con agua. Después de secar sobre sulfato sódico calcinado anhidro se separa el disolvente por destilación al vacío a la trompa de agua a 40°C. El residuo se recristaliza en alcohol isopropílico y se obtiene la 3-γ-4-β-etoxicarboniloxi-etil-piperazino-β-hidroxi-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina en cristales incoloros del P.f. 118°.
10. Rendimiento: 40 g = 83,5 % de la teoría.

15. Empleando según las prescripciones del párrafo 2 de este ejemplo como producto de partida en lugar la 3-γ-4-β-(etoxicarboniloxi)-etil-piperazino-β-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil } -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina
20. la 3-γ-(N-butyl-N-β-etoxicarboniloxi-etilamino)-β-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil } -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina se obtiene después de la saponificación la 3-γ-(N-butyl-N-β-hidroxi-etil-amino)-β-(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-
25. 30.



-propil } -4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina cuyo hidrocioruro tiene un punto de fusión de 162°.

- En forma correspondiente se obtiene, partiendo de la 3- γ -(N-metil-N- β -hidroxietil-amino)- β -hidroxipropil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina, a través de la 3- γ -(N-metil-N- β -etoxicarboniloxi-etil-amino)- β -hidroxipropil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina y la 3- γ -(N-metil-N- β -etoxicarboniloxi-etilamino)- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina después de saponificar el grupo protector, como se ha descrito en el apartado 2 de este ejemplo la 3- γ -N-metil-N- β -hidroxietil-amino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-7,8-dimetoxi-cumarina, cuyo hidrocioruro en forma de cristales incoloros tiene un punto de descomposición de 70°. En forma análoga se puede obtener también el correspondiente 6,7-dimetoxi-isómero. El hidrocioruro de ésta 3- γ -N-metil-N- β -hidroxietil-amino- β -(3,4,5-trimetoxibenzoxi)-propil-4-metil-6,7-dimetoxi-cumarina tiene un punto de descomposición de 116°.

20.

- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, 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 una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 19 de enero de 1968, bajo el número P 16 68 877.0, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del refe-

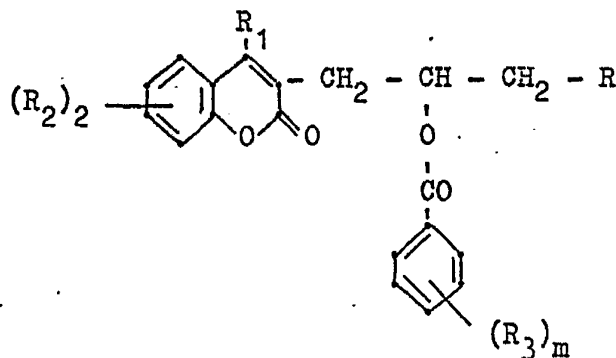
30.

18 ENE 1938

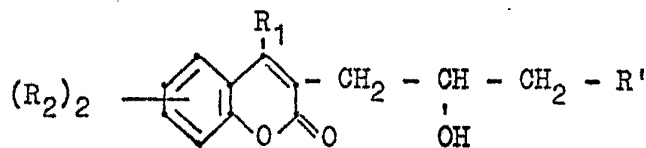


rido invento, y por lo que se solicita Patente de Inven-
ción por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA
OBTENCION DE DERIVADOS DE CÚMARINA BASICAMENTE SUSTITUI-
DOS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1^a.- "Procedimiento para la obtención de derivados
de cumarina básicamente sustituidos", de fórmula general:



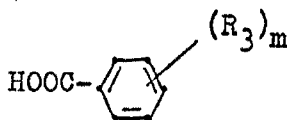
- en la que R significa un resto enlazado a través de un átomo de nitrógeno de una amina alifática, cicloalifática, aralifática, aromática o de una base de nitrógeno heterocíclica de 5 ó 6 miembros libre de radicales aciloxi, R₁ alquilo, arilo de bajo peso molecular, R₂ radicales alcoxi que pueden estar en la posición 5,7, 6,7 ó 7,8, R₃ alcoxi, m las cifras 1, 2 ó 3, caracterizado porque los derivados cumarínicos de fórmula general
- 10.



15. en la que R' significa un resto enlazado a través de un



átomo de nitrógeno de una amina alifática, cicloalifática, aralifática, aromática o de una base de nitrógeno de 5 ó 6 miembros libre de radicales hidroxí se acila con un ácido alcoxibenzóico de fórmula general



5. o bién un derivado funcional de la misma, en caso dado en presencia de un agente aceptor de ácido, y en caso dado los grupos protectores fácilmente dissociables contenidos en el resto R' en átomos de oxígeno o nitrógeno se disocian por hidrogenación o saponificación.
10. 2ª.- "Procedimiento para la obtención de derivados de cumarina básicamente sustituidos", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 45 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid

18 FEB 1969

CASELLA FARBWERKE MAINKUR AKTIENGESELLSCHAFT

J. GÓMEZ ARBO Y MODET
Firmado: F. Hernández Rula

