

373 853

P.- 43.152

Serie 1625  
P.V. 175.753

373853

24 NOV. 1969

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-01</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>N</u>



para solicitar CERTIFICADO DE ADICION

por años

a nombre de LYPIA, LYONNAISE INDUSTRIELLE PHARMACEUTIQUE

entidad /~~de nacionalidad~~ francesa

con domicilio en 15, Avenue Lacassagne, Lyon, Francia

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 348.152, expedida el 31 de Enero de 1.969, por: "Un procedimiento de preparación de hidroxí-4-cumarinas".

(Clase Internacional C02c)

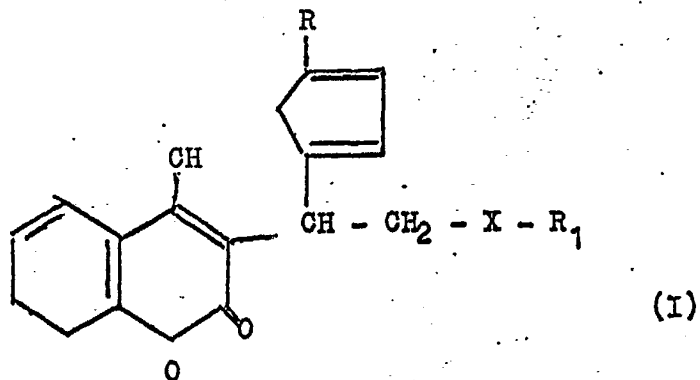
POOR  
QUALITY

373853

P. 43152  
.24



La patente principal concierne a derivados de hidroxí-4 cumarina representados por la fórmula general



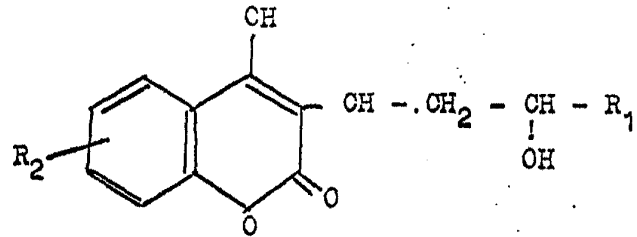
15 en la cual X es un miembro del grupo constituido por los radicales carbonilo y carbinol; R es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, halógenos, radicales metilo y nitro; y R<sub>1</sub> es un miembro del grupo constituido por los radicales metilo - salvo cuando X es CO y R es hidrógeno - y fenilo eventualmente sustituido por halógenos, radicales hidroxí, metilo, metoxi y nitro.

20

Los presentes perfeccionamientos conciernen a nuevos compuestos de (hidroxí-4'-cumarínílo-3') sustituidos por una cadena lateral alifática en la cual X es en posición 1 un radical carbinol sustituido -CH-R<sub>1</sub> como en la patente principal, y eventualmente sustituidos en posición 3 por un radical aromático o heterocíclico.

25

Las nuevas hidroxí-4-cumarinas de los presentes perfeccionamientos están representadas por la fórmula



(II)

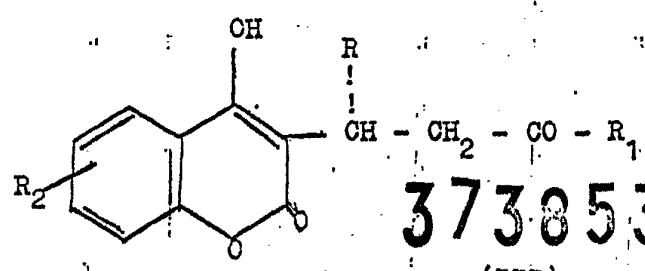
en la cual R es un miembro del grupo constituido por hidrógeno; radicales fenilo, halofenilo, dihalofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, toliilo, metileno, dióxifenilo y furilo; R<sub>1</sub> es un miembro del grupo constituido por los radicales metilo, fenilo, halofenilo, nitrofenilo, bifenilo, halobifenilo, nitrobifenilo y naftilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno o un halógeno.

Estas nuevas hidroxi-4-cumarinas poseen actividades anticoagulantes orales muy potentes, del tipo - antivitaminico K.

Las propiedades hipoprotrombinémicas de los compuestos del invento los hacen particularmente interesantes.

Además, las hidroxi-4-cumarinas de los presentes perfeccionamientos son interesantes aticidas, que provocan en los roedores, que han consumido alimentos a los que se han añadido estos nuevos compuestos, una mortalidad elevada por hemorragias internas.

Las hidroxi-4-cumarinas de la fórmula (II) pueden obtenerse por reducción de los compuestos de fórmula.



373853

(III)

4.11.69



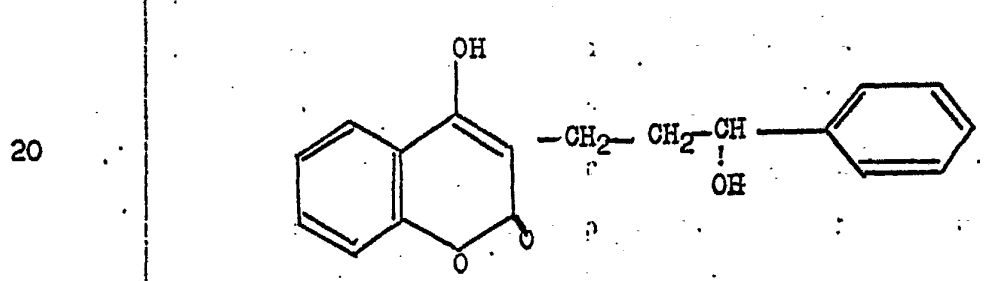
en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados que en la fórmula (II).

5 Se efectúa la reducción de los compuestos intermedios cetónicos ya sea con ayuda de isopropilato de aluminio en solución isopropanólica, ya sea con un hidru- ro de metal alcalino y de boro.

10 Se ha comprobado de nuevo, tal como se ha mencionado anteriormente en la patente principal, que la reducción del grupo carbonilo de las moléculas interme- dias a un grupo carbinol exalta, según el significado de R y R<sub>1</sub> en la fórmula general (II), de una manera muy im- portante, la actividad hipoprotrombinémica de estos com- puestos.

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

Ejemplo 1: (hidroxi-4'cumarinil-3')-3- fenil-1-propanol-1



25 7,35 g (0,025 moles) de (benzoil-2) etil-3-hidroxi-4 cu- marina, B. de F. 15290, preparada según el método descri- to en la patente francesa 1.206.393 del 18 de Agosto de 1.958, son puestos en suspensión en 150 ml de metanol an- hidro. Se añaden, en pequeñas fracciones, 2,85 g (0,075 moles de borohidruro de sodio, manteniendo la temperatura inferior a 20°C. Al final de la adición, se deja bajo a-

373853

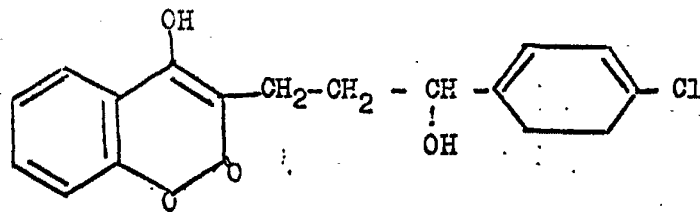


5 gitación durante 3 horas a la temperatura ambiente y después se acidifica con 3 ml de ácido acético. La solución es evaporada hasta sequedad y el residuo es recogido con 200 ml de una solución de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% en caliente. Esta solución es acidificada y el compuesto obtenido es recristalizado dos veces en etanol acuoso al 50%. Se obtienen 4,3 g (58,5%) de producto blanco que funde a 114°C (tubo cerrado a la lámpara - aparato Gallenkamp).

10 Análisis ponderal:  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$  -PM = 293,31

	C %	H %
calculado	72,96	5,44
encontrado	73,11	5,62

Ejemplo 2: (hidroxi-4'-cumarinil-3) -3 para-cloro-fenil-1-propanol-1.



20 3,3 g (0,01 moles) de ( para-cloro benzoil-2) etil-3 hidroxi-4 cumarina, P. de F. 216°C, preparada como en el Ejemplo 1, son reducidos en las mismas condiciones con 1,1 g (0,03 moles) de borohidruro de sodio. Se obtienen 2,4 g de producto blanco que cristaliza en forma de lentes en etanol acuoso al 50% y que funde a 159-160°C ( tubo cerrado a la lámpara.)

25 Análisis ponderal:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$  -PM = 330,5

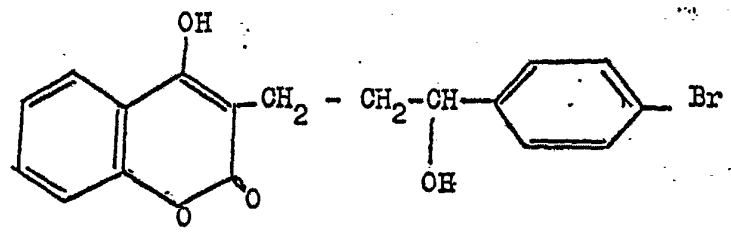
	C %	H %
calculado	65,36	4,57
encontrado	65,56	4,60

30 373853

4.11.69



Ejemplo 3: (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3 para-bromo fenil-propanol-1.

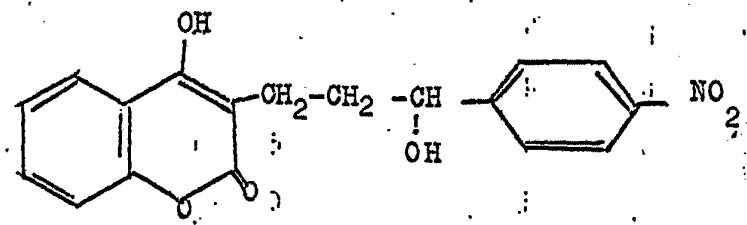


3,7 g (0,01 moles) de (para-bromo benzoil)-2 etil-3 hidroxi-4 cumarina (P. de F = 230º C), son reducidos en metanol anhidro con 1,1 g (0,03 moles) de borohidruro de sodio. - Después de las mismas operaciones que en el Ejemplo 1, el producto obtenido es solubilizado en una solución de CO<sub>3</sub> HNa al 5%; la solución es acidificada y el precipitado es recristalizado en etanol acuoso al 50%. Se obtienen 2,8 g de producto que funde a 159º C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal: C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>Br - PM = 375,12

	C %	H %
calculado	57,61	4,03
encontrado	57,41	4,15

Ejemplo 4: (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3 para-nitrofenil-1 propanol-1.



3,4 g (0,01 moles) de ( para-nitrobenzoil-2) etil-3 hidroxi-4 cumarina son reducidos con 6,12 g (0,03 moles) de isopropilato de aluminio en 75 ml de isopropanol anhidro. Después de una hora de reflujo, se vierte la mezcla en -



agua helada y se acidifica con 10 ml de HCl concentrado. Se filtra con succión, se lava con agua y se recristaliza en etanol al 50%. Después de filtración, se deja cristalizar. El producto es solubilizado en una solución de CO<sub>2</sub>HNA al 5% y luego, después de acidificación, es cristalizado de nuevo en etanol acuoso al 50%. Rendimiento = 2,3 g 6 sea 68%. El producto tiene un punto de fusión de 178°C. (tubo cerrado a la lámpara).

5

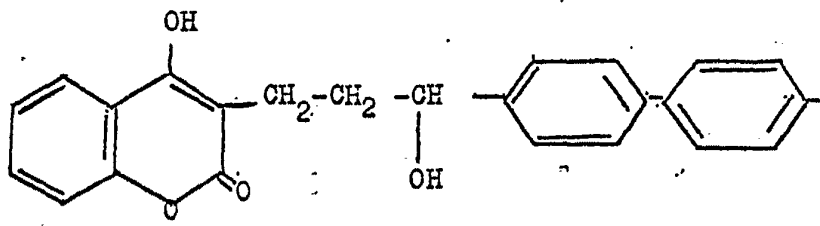
Análisis ponderal : C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> - PM = 341,30

10

	C %	H %
calculado	63,34	4,43
encontrado	63,47	4,38

Ejemplo 5: (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 parafenilil-1 propanol-1.

15



20

7,4 g (0,02 moles) de (parafenil benzoil-2) etil-3 hidroxi 4 cumarina (P. de F. = 230°C) obtenida según las referencias precisadas en el Ejemplo 1, son reducidos con 2,3 g (0,06 moles) de borohidruro de sodio en 150 ml de etanol. Después de recristalización en alcohol diluido, se obtienen 6,3 g de cristales blancos que funden a 160°C ( tubo cerrado a la lámpara)

25

Análisis ponderal: C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> - PM = 372,40

30

	C %	H %
calculado	77,41	5,41
encontrado	77,60	5,31

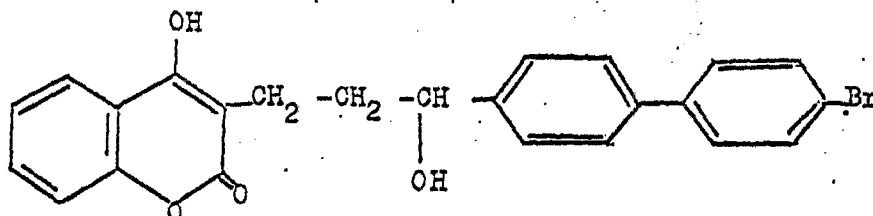
4.11.69

373853



Ejemplo 6 : (Hidroxi-4'cumarinil-3')-3-

(bromo-4'parabifenilil-1 propanol 1



10 Este producto es preparado a partir de la (parabromofenil benzoil-2) etil-3 hidroxil-4 cumarina, compuesto nuevo que ha sido obtenido de la manera siguiente: 6,15 g (0,015 moles) de clorhidrato de piperidino-3-para bromofenilpropiofenona (TOHUKU YAKKA DAIGAKU KIYO, 4, 68-78, 1957, son calentados durante 3 horas a reflujo con 2,43 g (0,015 moles) de hidroxil-4 cumarina en 50 ml de piridina. Se vierte en

15. agua helada y se acidifica con HCl. El producto es lavado con ácido acético hirviendo y después con alcohol. Funde a 221°C ( tubo cerrado a la lámpara) Rendimiento = 4,5 g

20 Análisis ponderal :  $C_{24}H_{17}BrO_4$  - Pm = 449,30

	C %	H %	Br %
calculado	64,16	3,80	17,79
encontrado	63,96	3,88	17,71

25 Este compuesto es reducido de la manera siguiente: 4,49 g (0,01 moles) son puestos en suspensión en 75 ml de isopropanol. Se introducen 6,12 g (0,03 moles) de isopropilato de aluminio y se calienta durante 1 hora a reflujo. Se vierte en agua helada y se acidifica a pH 1 con HCl. El producto que precipita es filtrado con succión y recristalizado dos veces en alcohol acuoso al 50%. Rendimiento = 67% de (hidroxil-4'cumarinil-3')-3 (bromo-4'para-bifenilil)-1 propanol, que funde a 202°C (tubo cerrado a la lámpara).

30

373853



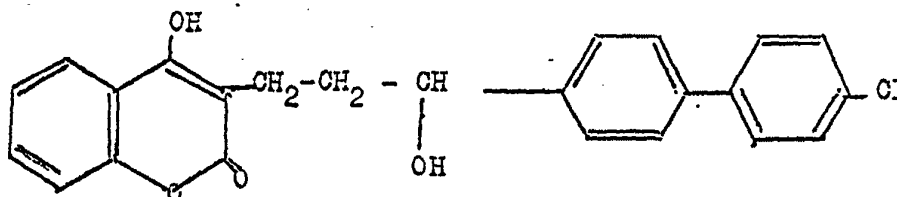
Análisis ponderal: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub> - PM = 451,31

	C %	H %	Br %
calculado	63,87	4,24	17,71
encontrado	63,83	4,40	17,88

5

Ejemplo 7 : (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3-(cloro-4'-parabifenilil)-1 propanol -1

10



15

Este compuesto ha sido preparado a partir de la (paracloro fenil benzoil-2) etil-3- hidroxi-4 cumarina, compuesto nuevo y preparado a su vez de la manera siguiente: 4,86 g - (0,03 moles) de hidroxi-4 cumarina, 10,92 g (0,03 moles) de clorhidrato de piperidino-3 para clorofenil propiofeno na (TOHUKU YAKKA DAIGAKU DIYO, 4, 69-78, 1957) y 60 ml de piridina, son calentados durante 3 horas a reflujo. La solución clara rojiza es vertida en agua helada y se acidifica con HCl. El producto obtenido es filtrado con succión y recristalizado en CH<sub>3</sub>COOH. Se obtienen 9,8 g (81%) de producto que funde a 212°C (tubo cerrado a la lámpara).

20

Análisis ponderal : C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub> - PM = 404,83

25

	C %	H %
calculado	71,21	4,23
encontrado	71,04	4,37

30

Este compuesto, reducido como en el Ejemplo 5 con isopropilato de aluminio, funde a 165°C (tubo cerrado a la lámpara) y no es más que débilmente soluble en medio alcali-

4.11.69

373853

24 NOV



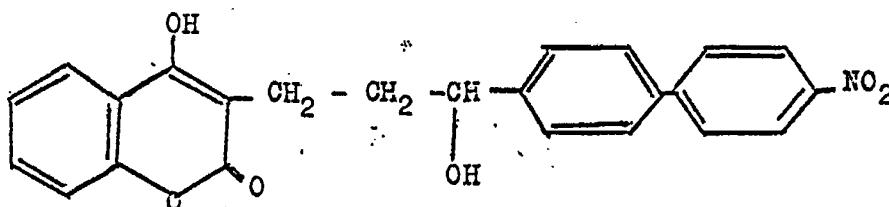
no acuoso.

Análisis ponderal:  $C_{24}H_{19}ClO_4$  - PM = 406,84

	C %	H %
calculado	70,86	4,71
encontrado	70,72	4,89

5

Ejemplo 8: (hidroxi-4'cumarinil-3')-3-(nitro-4'parabifenilil)-1 propanol-1.



10

Este compuesto es preparado a partir de la (paranitrofenil benzoil-2) etil-3 hidroxi-4 cumarina, compuesto nuevo que ha sido preparado de la manera siguiente: 4,86 g (0,03 moles) de hidroxi-4 cumarina, y 11,24 g (0,03 moles) de clorhidrato de piperidino-3 paranitrofenil propiofenona y 60 ml de piridina son calentados a reflujo durante 3 horas. La solución vertida en agua fría es acidificada, y el producto, que precipita, es filtrado con succión y cristalizado en ácido acético. Funde a 237°C (tubo cerrado a la lámpara). Rendimiento = 10,20 g ó sea 82%.

15

20

Análisis ponderal:  $C_{24}H_{17}NO_6$  - PM = 415,38

	C %	H %
calculado	69,40	4,13
encontrado	69,38	4,21

25

Este compuesto es reducido, como en el Ejemplo precedente, con isopropilato de aluminio y es recrystalizado en etanol acuoso al 60%. Funde a 190°C (tubo cerrado a la lámpara). Rendimiento = 59%

30

373853

4.11.69

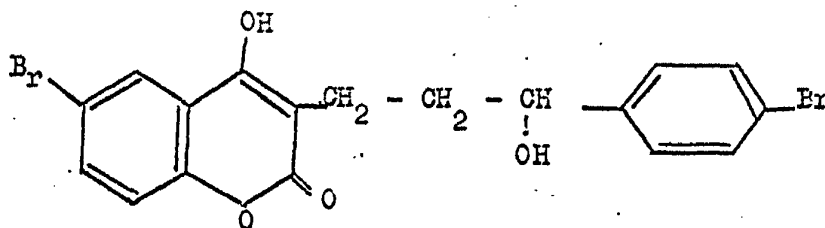


Análisis ponderal :  $C_{24}H_{19}NO_6$  - PM = 417,39

	C %	H%
calculado	69,07	4,58
encontrado	68,95	4,63

5 Ejemplo 9: (bromo-6'hidroxi-4'cumarinil-3')-3 parabromofenil-1 propanol-1.

10



Este compuesto ha sido obtenido reduciendo la (parabromo benzoil-2) etil-3-bromo-6 hidroxi-4 cumarina.

15

Este compuesto intermedio nuevo ha sido -  
preparado como en los ejemplos precedentes, condensando  
la bromo-6 hidroxi-4 cumarina con el clorhidrato de piperi-  
dino-3 parabromo propiofenona en piridina. Este es un com-  
puesto blanco cuyas sales alcalinas son poco solubles en  
20 agua, y que funde a 236°C.

25

La reducción se ha efectuado en las condi-  
ciones siguientes: 6,78 g (0,015 moles) del compuesto an-  
terior son reducidos con 9,18 g (0,045 moles) de isopropi-  
lato de aluminio en el seno de 150 ml fr idopropanol anhi-  
dro. Después de recristalización en etanol acuoso al 60%,  
se obtienen 5,5 g (81%) de compuesto que cristaliza en  
forma de agujas blancas que funden a 168°C.

Análisis ponderal:  $C_{18}H_{14}Br_2O_4$  - PM : - 454,13

30

	C %	H %
calculado	47,60	3,11

373853

4.11.69

- 11 -

encontrado

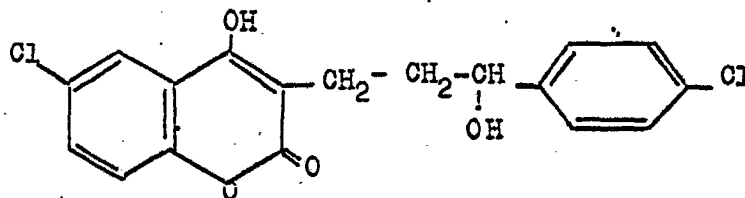
47,76

3,17



Ejemplo 10: (cloro-6'hidroxi-4'cumarinil-3'

)-3 para-cloro-fenil-1-propanol-1.



10

Este compuesto ha sido obtenido a partir de la (para-cloro benzoil-2) etil-3 cloro-6 hidroxi-4 cumarina, compuesto - nuevo que funde a 226°C y preparado por acción del clorhidrato de piperidino-3 para-cloro propiofenona sobre la cloro-6 hidroxi-4 cumarina en el seno de piridina. 7,26 g -

15. (0,02 moles) de este compuesto han sido reducidos por 2,27 g (0,06 moles) de borohidruro de sodio en 150 ml de metanol anhidro. Según la técnica precedentemente descrita, se obtienen 5,7 g (784) de un compuesto blanco bien cristalizado en etanol acuoso) que funde a 179°C (tubo cerrado a la

20 lámpara).

Análisis ponderal :  $C_{18}H_{14}Cl_2O_4$  - PM = 365,20

C %

H %

calculado : 59,19

3,86

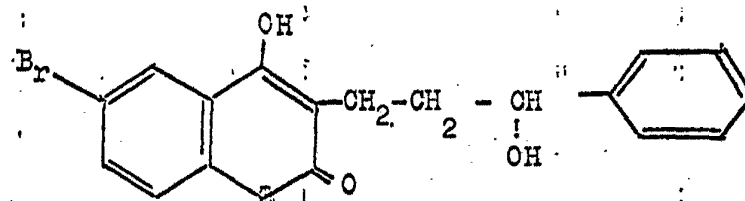
encontrado : 59,31

4,04

25

Ejemplo 11: (bromo-6'hidroxi-4'cumarinil-3'

)-3- fenil propanol-1



4.11.69.

373853



7,45 g (0,02 moles) de benzoil-2) etil-3 bromo-6 hidroxil-4 cumarina (P. de F. 180°C) son reducidos con 12,24 g (0,06 moles) de isopropilato de aluminio en 150 ml de isopropanol anhidro. Después de 1 hora de reflujo, se vierte en agua helada y se acidifica con HCl concentrado.

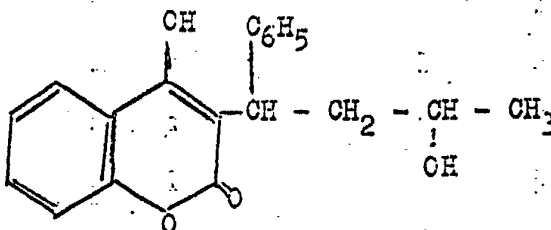
El precipitado blanco es filtrado con succión después de reposar durante 12 horas. Se recrystaliza en etanol acuoso al 50%. Rendimiento = 6,1 g ó sea 81%. Punto de fusión en tubo cerrado a la lámpara: 187°C.

Análisis ponderal:  $C_{18}H_{15}BrO_4$  - PM = 375,22

	C %	H %
calculado	57,59	4,03
encontrado	57,51	4,15

Ejemplo 12: (hidroxil-4'cumarinil-3')-4

fenil-4 butanol-2.



4,62 g (0,15 moles) de (hidroxil-4'cumarinil-3')-4 fenil-4 butanona-2 (J. Am. Chem. Soc. 66, 902-6, 1944) son puestos durante 1 hora a reflujo con 9,18 g (0,045 moles) de isopropilato de aluminio en 120 ml de isopropanol anhidro. Se vierte la mezcla en 600 ml de agua helada que contienen 20 ml de HCl 6 N. El aceite que se decanta es recogido con una solución de  $CO_2HNa$  al 10%, es filtrado y la solución alcalina es acidificada. El producto precipita bajo forma de un polvo blanco.

373853

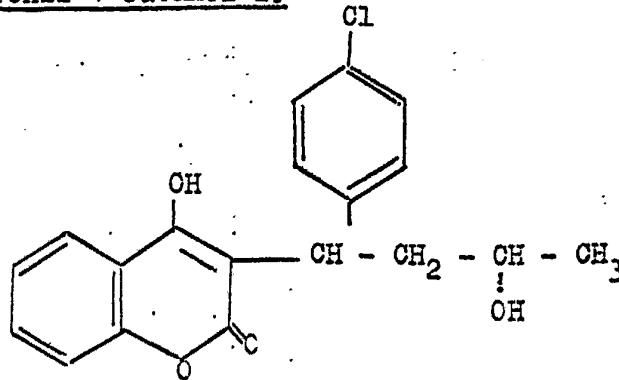


Se efectúa un segundo tratamiento con bicar-  
bonato en frio. El producto es filtrado con succión y es  
secado bajo vacio a la temperatura ambiente. Presenta una  
fusión pastosa a 94-96°C (tubo cerrado a la lámpara). Ren-  
dimiento = 3,25 g

Análisis ponderal: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> - PM = 310,33

	C %	H %
calculado	73,53	5,85
encontrado	73,37	5,80

Ejemplo 13: (hidroxi-4'-cumarinil-3')-4-  
para cloro fenil-4-butanol-2.



Se reducen, como en el Ejemplo 12; 10,27 g  
(0,03 moles) de (hidroxi-4'-cu,arinil-3')-4 para cloro fe-  
nil 4-butanona-2 (W.G. STOLL - Proc. Intern. Conf. Thromb.  
Embol. 1954, 244-50), con 18,36 g (0,09 moles) de isopro-  
pilato de aluminio.

El compuesto obtenido (6,35 g - rendimien-  
to 61,5%) presenta una fusión pastosa a 95-97°C (tubo ce-  
rrado a la lámpara).

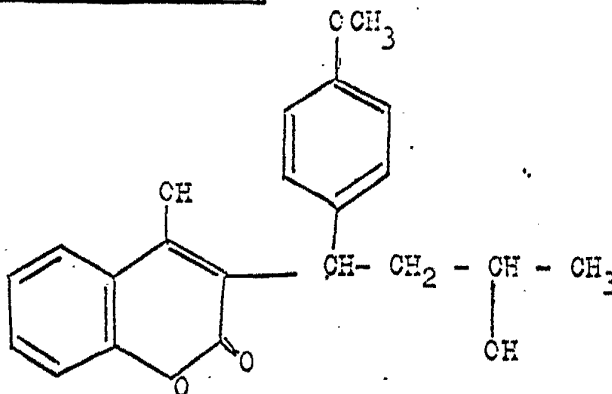
Análisis ponderal: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClO<sub>4</sub> - PM = 344,78

	C %	H %
calculado	66,18	4,97
encontrado	66,03 v.	5,04

Ejemplo 14: (hidroxi-4'cumarinil-3')-4-24



parametoxi fenil-4 butanol-2



6,76 (0,02 moles) de (hidroxi-4'cumarinil-3')-4 para meto-  
xi fenilnoxifenil-4-butanona-2 (J. Am. Chem. Soc. 66 , 902  
-906, 1944) son tratados con 12,24 g (0,06 moles) de isopro-  
pilato de aluminio en 120 cm<sup>3</sup> de isopropanol, en las con-  
diciones precedentemente descritas.

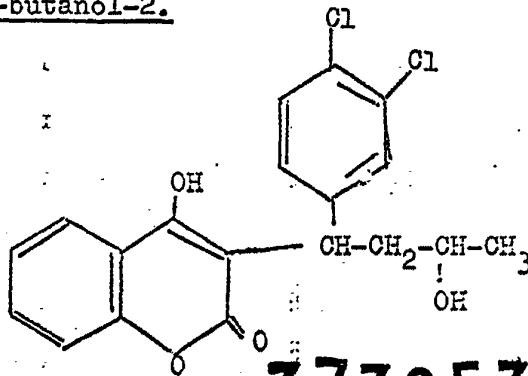
Se obtienen 6,2 g ( 91% ) de compuesto -  
blanco soluble en frio en una solución de bicarbonato al  
5%, el cual después de recristalización en la mezcla aceto-  
na-agua, funde a 78°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub> - PM = 340,36

	C %	H %
calculado	70,58	5,92
encontrado	70,78	6,11

Ejemplo 15: (hidroxi-4'cumarinil-3')-4-

(dicloro-3,4', fenil)-4-butanol-2.



4.11.69

373853

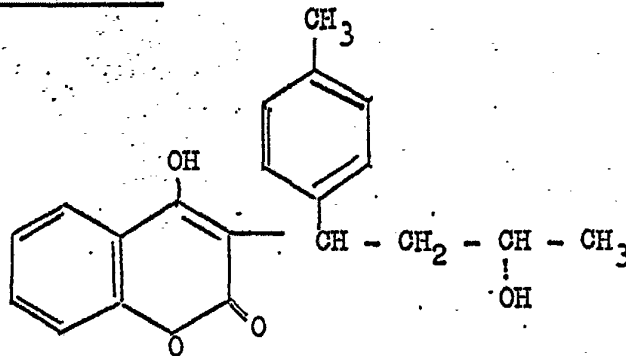


7,4 g (0,02 moles) de (hidroxi-4 cumarinil-3')-4-(dicloro-3', 4'fenil)-4 butanona-2 (P. de F. = 176°C), reducidos - con 0,03 moles de isopropilato, conducen con 93% de rendimiento a un compuesto blanco, bien soluble en una solución de CO<sub>2</sub> HNa al 5% y que funde a 92°C (tubo cerrado a la lámpara - fusión pastosa).

Análisis ponderal: C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub> - PM = 379,23

	C %	H %
calculado	60,17	4,25
encontrado	60,08	4,30

Ejemplo 16: (hidroxi-4'cumarinil-3')-4 para tolil-4 butanol-2



8,05 g (0,025 moles) de (hidroxi-4'cumarinil-3')-4 para tolil-4 butanona-2 son reducidos, en las condiciones de los ejemplos precedentes con 15,3 g (0,075 moles) de isopropilato de aluminio en 150 ml de isopropanol. Después de paso por una solución de bicarbonato, de acidificación y de recristalización en acetona-agua, se obtienen 5,70 g (70% de compuesto blanco que funde a 119°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> - PM = 324,36

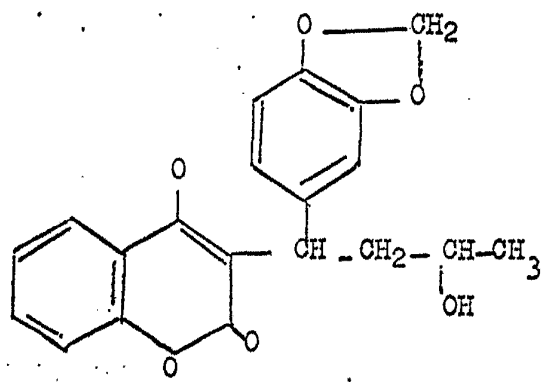
	C %	H %
calculado	74,06	6,21



encontrado 73,93 6,39

Ejemplo 17: (hidroxi-4'cumarinio-3')-4-  
(metilendioxi-3', 4'-fenil)-4-butanol-2

5  
10



15

Se reducen 7,04 g (0,02 moles) de (hidroxi-4'cumarinio-3')-4 (metilendioxi-3', 4'fenil)-4-butanona-2 con 12,24 g (0,06 moles) de isopropilato de aluminio. El producto obtenido con 87% de rendimiento presenta una fusión pastosa a 96º C en tubo cerrado a la lámpara.

20

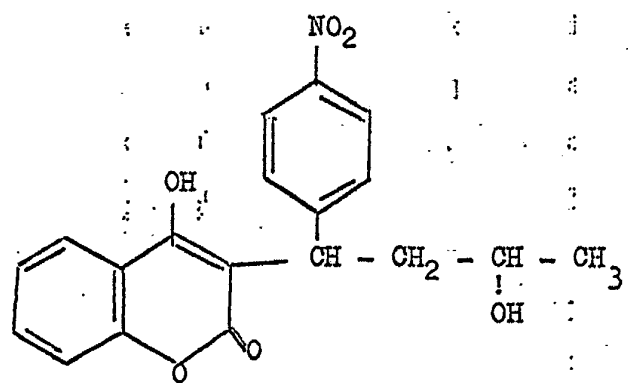
Análisis ponderal: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> - PM = 354,34

	C %	H %
calculado	67,79	5,12
encontrado	67,64	5,23

25

Ejemplo 18 : (hidroxi-4'cumarinil-3')-4-  
(para-nitro fenil)-4-butanol-2

30



4.11.69

373853

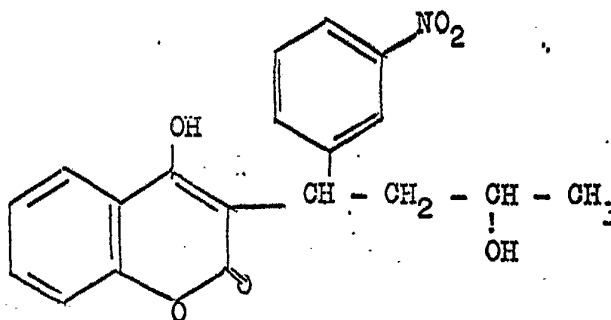


Se reducen 7,06 g (0,02 moles) de (hidroxi-4'-cumarinil-3')-4-para nitrofenil-4 butanona-2, con 12,24 g (0,03 moles) de isopropilato de aluminio. Se obtienen 6,6 g de compuesto blanco que funde a 106°C (acetona-agua) en tubo cerrado a la lámpara, lo que corresponde a un rendimiento de 93%.

Análisis ponderal:  $C_{19}H_{17}NO_6$  - PM = 355,33

	C %	H %
calculado	64,21	4,82
encontrado	64,04	4,96

Ejemplo 19: (hidroxi-4'-cumarinil-3')-4-(meta-nitro fenil)-4 butanol-2.



A partir de 7,06 g (0,02 moles) de (hidroxi-4'cumarinil-3')-4- (meta nitrofenil)-4-butanona-2, reducidos con 12,24 g (0,03 moles) de isopropilato de aluminio, se obtienen, con un rendimiento de 91,50%, 6,4 g de (hidroxi-4'cumarinil-3')-4 (meta-nitrofenil)-4 butanol que funde a 96°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal:  $C_{19}H_{17}NO_6$  - PM = 355,33

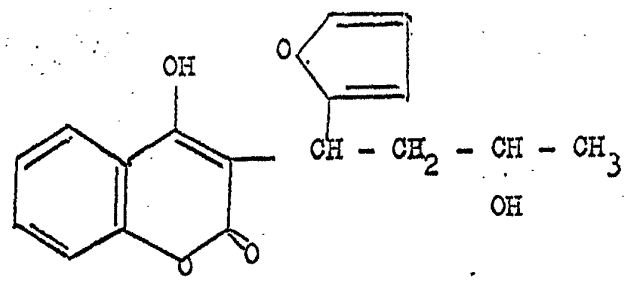
	C %	H %
calculado	64,21	4,82
encontrado	64,08	4,90

124



Ejemplo 20: (hidroxi-4'cumarinil-3')-4-  
alfa-furil-4 butanol-2

5



10

A partir de 8,94 g (0,03 moles) de (hidroxi-4'cumarinil-3')-4 alfa-furil-4-butanona-2, reducidos con 18,36 g (0,09 moles) de isopropilato de aluminio en 150 ml de isopropanol, se obtiene un precipitado el cual, después de solubilización en  $\text{CO}_2\text{HNa}$ , de acidificación y de recristalización en hexano en presencia de una pequeña cantidad de acetona, funde a  $77^\circ\text{C}$  en tubo cerrado a la lámpara. Rendimiento = 6 g, ó sea 66%.

15

Análisis ponderal:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$  - PM = 300,30

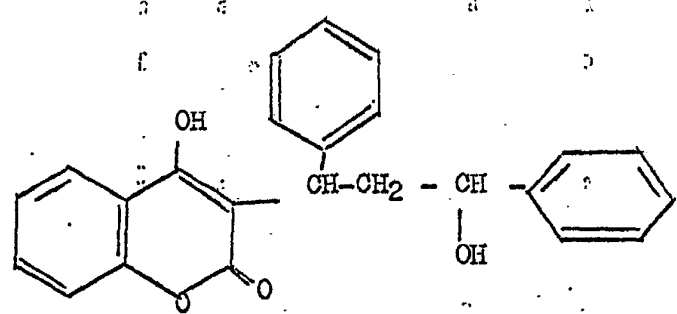
20

	C %	H %
calculado	67,99	5,37
encontrado	68,12	5,52

Ejemplo 21: (hidroxi-4'cumarinil-3')-3-di

fenil-1,3 propanol-1

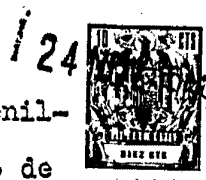
25



30

4.11.69

373853



18,5 g (0,05 moles) de (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3-fenil-3-propiofenona y 30,6 g (0,15 moles) de isopropilato de aluminio, son calentados a reflujo durante 1 hora. Se vierte en agua helada acidificada y se recoge el producto que precipita con una solución de bicarbonato de sodio al 10% en caliente. La solución alcalina es acidificada. El producto que precipita, secado bajo vacío, funde a 85°C (tubo cerrado a la lámpara).

Como se ha precisado en la patente principal, estas moléculas presentan dos átomos de carbono asimétricos, se puede suponer que los compuestos obtenidos son una mezcla de diastereoisómeros. Con ciertos compuestos, cuando el extremo de la cadena es aromático, se ha podido obtener, por cristalización, uno de los diastereoisómeros que presentan un punto de fusión netamente más elevado que la mezcla. El análisis de la mezcla que funde a 85°C, obtenido con un rendimiento de 70% es el siguiente:

Análisis ponderal:  $C_{24}H_{20}O_4$  - PM = 372,40

	C %	H %
calculado	77,40	5,41
encontrado	77,53	5,46

Después de recristalización en la mezcla de acetona-hexano o de metil isobutilcetona-hexano, se obtiene un compuesto que funde a 132°C (tubo cerrado a la lámpara) cuyo análisis ponderal es el siguiente:

	C %	H %
calculado	77,40	5,41
encontrado	77,20	5,42

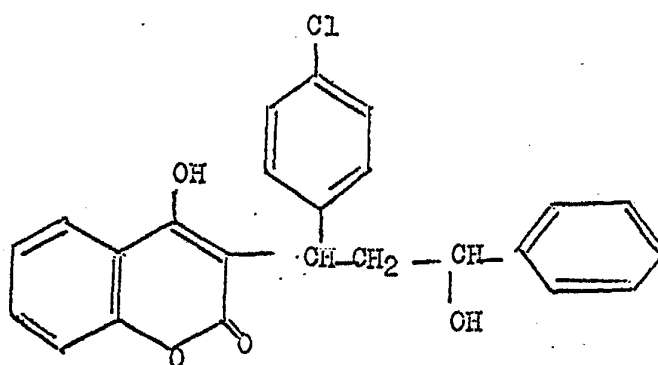
Ejemplo 22: (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3-para-cloro fenil-3 fenil-1 propanol-1

373853



24

5



10

16,2 g (0,04 moles) de (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 para-  
 cloro-fenil-3 propiofenona son reducidos con 24,5 g (0,12  
 moles) de isopropilato de aluminio en 300 ml de isopropa-  
 nol anhidro. Después de una hora de reflujo, la solución  
 es vertida en agua acidificada y el producto que precipi-  
 ta es recogido con 600 ml de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  al 5% en caliente. La  
 solución es filtrada y acidificada. Se obtienen 12,2 g -  
 (75%) de compuesto blanco que funde a 95°C (fusión pasto-  
 sa-tubo cerrado a la lámpara).

15

Análisis ponderal:  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$  - PM = 406,84

20

	C %	H %
calculado	70,85	4,71
encontrado	70,66	4,83

Después de dos recristalizaciones en la mez-  
 cla de metilisobutilcetona-hexano, se obtiene el diastere-  
 oisómero que funde a 168°C (tubo cerrado a la lámpara).

25

Análisis ponderal:  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$  - PM = 406,84

	C %	H %
calculado	70,85	4,71
encontrado	70,83	4,69

30

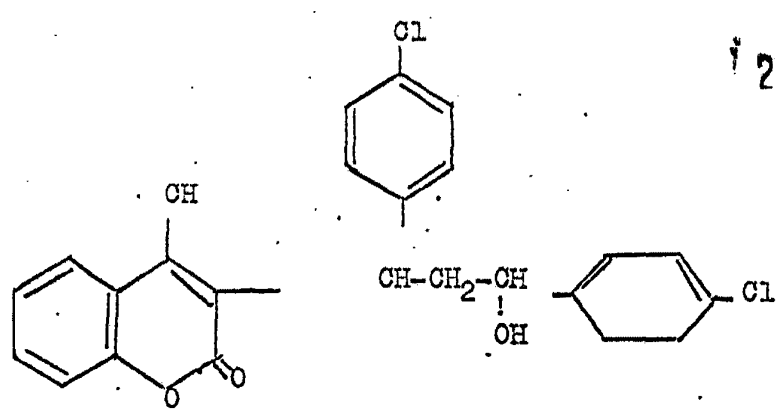
Ejemplo 23: (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 -  
 di(para-cloro fenil)1,3 propanol-1.

4.11.69

373853



5



10

Se reducen, en las condiciones precedentes, 17,6 g (0,04 moles) de (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3 para-clorofenil-3-para-cloropropiofenona; P. de F. 162°C, con 24,5 g (0,12 moles) de isopropilato de aluminio. Se obtiene el producto deseado con un rendimiento de 72% que funde a 105°C con dos pasadas por CO<sub>2</sub>HNa.

15

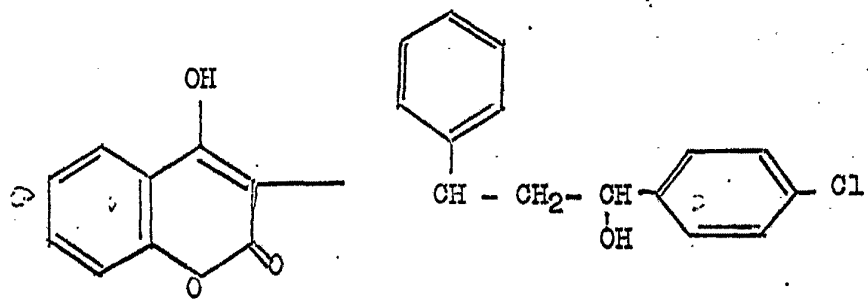
Análisis ponderal: C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Cl - PM = 441,29

	C %	H %	Cl %
calculado	65,32	4,11	16,07
encontrado	65,12	4,30	15,87

20

Ejemplo 24: (hidroxi-4'-cumarinil-3') 3-fenil para-clorofenil-1 propanol-1

25



30

Este compuesto se obtiene a partir de la (hidroxi-4'-cumarinil-3') 3-fenil-3-para cloro propiofenona, compuesto nuevo obtenido de la manera siguiente: 17,8

4.11.69

373853

24 NO

g(0,11 moles) de hidroxí-4 cumarina son condensados con 24,3 g (0,1 moles) de bencilideno para-cloro acetofenona en presencia de 80 mg de hexametilenimina en 160 ml de agua. Se deja durante 5 horas a reflujo. La fase orgánica es decantada y cristalizada en benceno. El producto  $C_{24}H_{17}ClO_4$  funde a 165°C (tubo cerrado a la lámpara).

Este compuesto cetónico es reducido en las condiciones habituales: 16,2 g (0,04 moles) y 24,5 g (0,12 moles) de isopropilato de aluminio en 300 ml de isopropanol. Se obtienen, después de acidificación de una solución en bicarbonato de sodio, 12,7 g (77%) de un compuesto blanco que funde a 95°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal:  $C_{24}H_{19}ClO_4$  - PM = 406,84

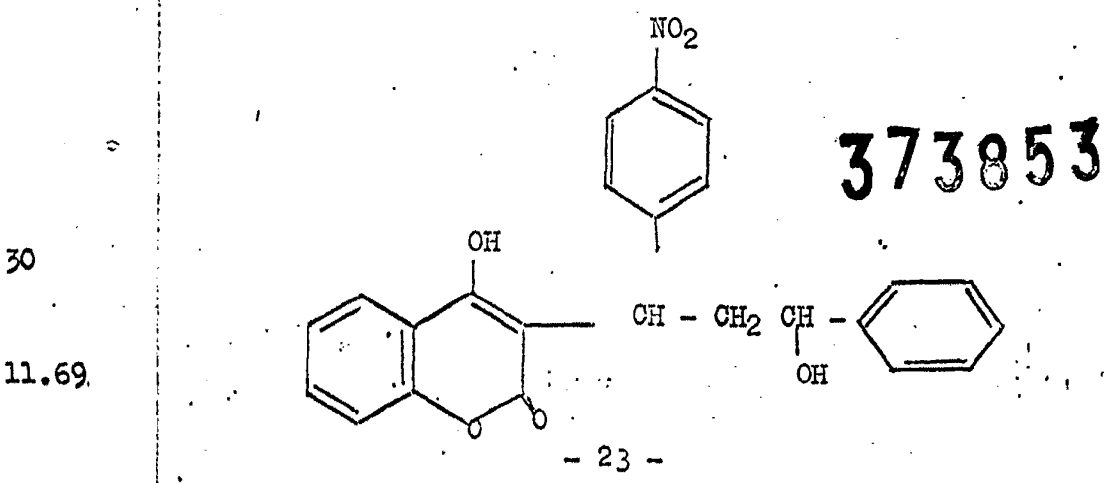
	C %	H %	Cl %
calculado	70,85	4,71	8,71
encontrado	71,02	4,91	8,52

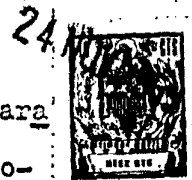
Por cristalización en una mezcla de metil-isobutilcetona-hexano se obtiene el diastereoisómero que funde a 175°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal:  $C_{24}H_{19}ClO_4$  - PM = 406,84

	C %	H %	Cl %
calculado	70,85	4,71	8,71
encontrado	70,87	4,92	8,78

Ejemplo 25: (hidroxí-4'-cumarinil-3')-3 para nitrofenil-3-fenil-1 propanol-1





El compuesto de este ejemplo ha sido preparado a partir de la (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 para nitrofenil-3-propiafenona, obtenida a su vez de la manera siguiente:

- 5 - para nitro benciliden acetofenona 25,3 g (0,1 moles)
- hidroxi-4 cumarina 17,8 g (0,11 " )
- piperidina 0,89 g
- dioxano 100 cm<sup>3</sup>

10 Se calienta a reflujo durante 7 horas. El disolvente es evaporado y el residuo es cristalizado en acetona, Se recrystaliza en la mezcla de alcohol-dioxano. Se obtienen 26,2 g, o sea 63% de cristales blancos que funden a 230°C (tubo cerrado a la lámpara). C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>.

15 Este compuesto es reducido entonces con isopropilato de aluminio. Se obtienen, trabajando con 18,67 g (0,045 moles) del compuesto intermedio antes descrito, 13 g del alcohol correspondiente, (70%) que presenta una fusión escalonada a 105°C (tubo cerrado a la lámpara).

20 Análisis ponderal: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub> - PM = 417,40

	C %	H %	N %
calculado	69,06	4,59	3,35
encontrado	68,97	4,70	3,38

25 Dos recrystalizaciones en la mezcla de metil-isobutilcetona-hexano proporcionan un isómero que funde a 161-162°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>

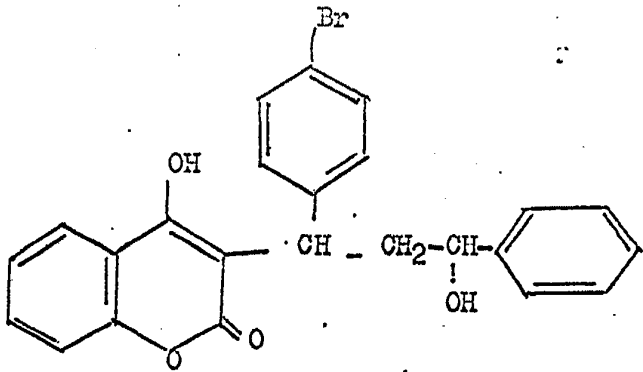
	C %	H %	N %
calculado	69,06	4,59	3,35
encontrado	68,84	4,53	3,53

30 Ejemplo 26 : (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 -

24 NOV 1969

para bromo fenil-3-fenil-1 propanol-1.

5



10

Se prepara el compuesto de este ejemplo a partir de la (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3-para-bromo fenil-3-propiofenona.

15

Este compuesto intermedio se obtiene de la manera siguiente: Se calientan durante 7 horas a reflujo : 14,3 g (0,88 moles) de hidroxi-4-cumarina; 23 g (0,08 moles) de para-bromo benciliden acetofenona; 0,7 g de piperidina, y 80 ml de dioxano.

20

Se hace cristalizar la masa, después de evaporación del dioxano con acetona. Se filtra con succión y se recristaliza en etanol. Se obtienen 22,3 g (62%) de cristales blancos que funden a 162°C (C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>4</sub>).

25

Este compuesto intermedio es reducido con un rendimiento de 75% como en el ejemplo precedente. El (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3 para-bromo fenil-3 fenil-1 propanol-1 presenta una fusión pastosa a 95-100°C (tubo cerrado a la lámpara).

30

Análisis ponderal: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub> - PM = 451,31

	C %	H %	Br %
calculado	63,87	4,24	17,71
encontrado	63,76	4,36	17,59

4.11.69

373853

24 NOV 1969



De la mezcla precedente se extrae el diastereoisómero que funde a 154°C (tubo cerrado a la lámpara) por cristalización en la mezcla de isobutilcetona-hexano.

Análisis ponderal: C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub> - PM = 451,34

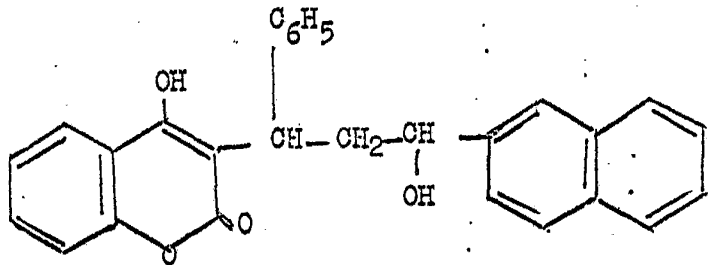
5

	C %	H %	Br %
calculado	63,87	4,24	17,71
encontrado	63,82	4,42	17,77

Ejemplo 27: (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 fenil

-3 beta-naftil-1 propanol-1

10



15

El compuesto de este ejemplo se ha obtenido a partir de la (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 fenil-3 beta-naftil-1 propanona-1. Este compuesto intermedio se obtiene ca lentamente durante 7 horas a reflujo la mezcla siguiente:

20

- Benciliden beta-acetonaftona 25,8 g (0,1 moles)
- Hidroxi-4 cumarina 17,8 g (0,11 " )
- Piperidina 0,9 g
- Dioxano 100 cm<sup>3</sup>

25

Se obtiene 26,3 de cristales blancos (en etanol) que funde a 138°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal : C<sub>28</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub> - PM = 420,44

30

	C %	H %
calculado	79,99	4,79
enc ontrado	79,82	4,95

4.11.69

373853

24 NO

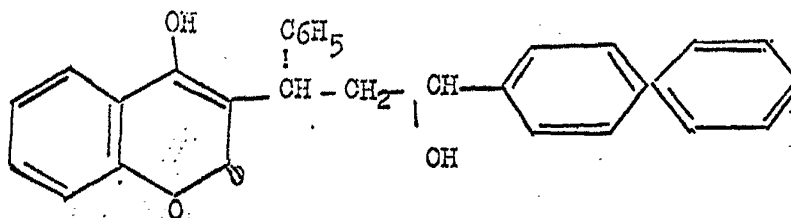


Este compuesto intermedio, 14,7 g (0,035 moles) es reducido con isopropilato de aluminio con un rendimiento de 9,6 g (68%). Se obtiene un compuesto blanco - que presenta una fusión escalonada a 100-105°C (tubo cerrado a la lámpara).

5

<u>Análisis ponderal:</u> $C_{28}H_{22}O_4$		- PM = 422,46
	C %	H %
calculado	79,60	5,25
encontrado	79,50	5,09

10 Ejemplo 28: (hidroxi-4'cumarinil-3')-3 fenil-3-(bifenil-4')-1 propanol-1.



20 Se obtiene el compuesto de este ejemplo a partir de la (hidroxi-4'cumarinil-3')-3- fenil-3 (bifenil-4')-1 propanona-1.

Se prepara este compuesto intermedio calentando durante 8 horas a reflujo:

25

- benciliden para fenil acetofenona	23,7 g (0,08 moles)
- hidroxi-4'cumarina	14,3 g (0,088 " )
- piperidina	0,7 g
- dioxano	80,00 ml

30 Se obtienen 18,2 g (52%) que funden a - 172°C (tubo cerrado a la lámpara) después de dos recristalizaciones en acetato de etilo.

4.11.69

- 27 -

373853



Análisis centesimal:  $C_{30}H_{22}O_4$  - PM = 446,48

	C %	H %
calculado	80,70	4,97
encontrado	80,65	4,91

5 Este compuesto intermedio ha sido reducido con un rendimiento de 80% utilizando una mezcla de isopropanol-dioxano (75-25).

Después de dos pasadas al estado de sal de sodio (bicarbonato al 5% en caliente) se obtiene un producto blanco que funde a 110°C (tubo cerrado a la lámpara).

$C_{30}H_{24}O_4$  - PM = 448,49

	C %	H %
calculado	80,34	5,39
encontrado	80,35	5,39

15 Se aísla, en la mezcla de metilisobutilcetona-hexano, un isómero que funde a 194°C.

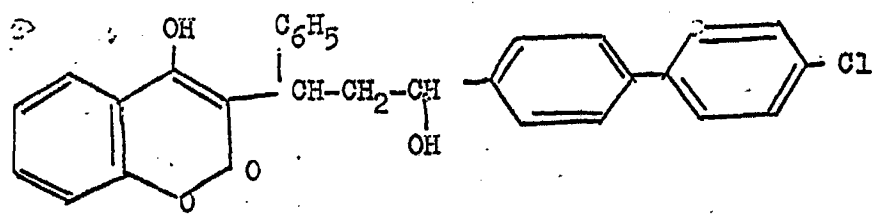
Análisis ponderal:  $C_{30}H_{24}O_4$  - PM = 448,49

	C %	H %
calculado	80,34	5,39
encontrado	80,18	5,61

20

Ejemplo 29: (hidroxi-4'cumarinil-3')3- fenil-3 (cloro-4 bifenilil-4')-1 propanol-1

25



30

Se ha obtenido a partir de la (hidroxi-4'cuma

24 NOV 1969

rínil-3')-3 -fenil-3 (cloro-4 bifenílil-4')-1 propanona-1.  
 compuesto preparado a su vez de la manera siguiente:

22,3 g (0,07 moles) de benciliden para-(cloro-4'fe  
 nil)-acetona-fenona; 12,5 g (0,077 moles) de hidroxí-4 cu-  
 5 marina; 0,70 g de piperídina y 70 ml de dioxano, son ca-  
 lentados a reflujo durante 7 horas.

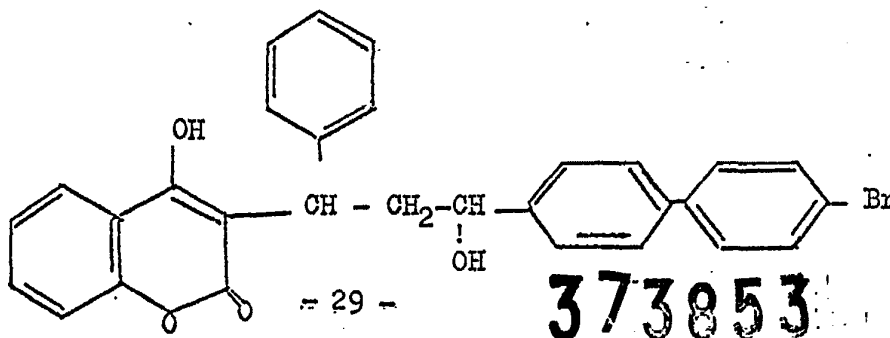
Se obtienen 22,5 g(67%) de compuesto que funde a -  
 182°C (tubo cerrado a la lámpara) después de cristaliza-  
 ción en la mezcla de alcohol-dioxano (C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub>). Se re-  
 10 ducen 16,8 g (0,035 moles) de este compuesto con 21,4 g  
 de isopropilato de aluminio en 260 ml de isopropanol y -  
 50 ml de dioxano. Después de 1 hora de reflujo, la solu-  
 ción vertida en 1000 ml de agua fría que contienen 100 ml  
 de HCl de 21% Be, deja precipitar un producto coloreado  
 15 que es purificado por paso por una solución en CO<sub>2</sub>HNa al  
 5% en caliente. Después de acidificación, precipita un -  
 producto blanco. Después de secado bajo vacío, se obtie-  
 nen 13,2 g (78%) de compuesto que funde a 105-108°C (tu-  
 bo cerrado a la lámpara).

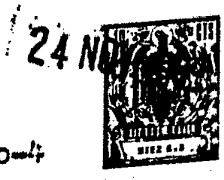
20 Análisis ponderal: C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub> - PM = 482,93

	C %	H %	Cl %
calculado	74,60	4,80	7,35
encontrado	74,43	4,82	7,22

25 Ejemplo 30: (hidroxí-4'cumarínil-3')-3 fenil-3  
(bromo-4 bifenílil-4')-1-propanol-1.

30  
 4.11.69





a/ (hidroxi-4'-cumarinil-3')-3 fenil-3 (bromo-4 bifenilil-4') -1 propanona-1.

Se calientan durante 7 horas a reflujo:

18,2 g (0,05 moles) de benciliden para-(bromo-4'fenil) acetofenona; 8,9 g (0,055 moles) de hidroxi-4' cumarina; - 0,45 g de piperidina y 50 ml de dioxano.

Se evapora el disolvente bajo vacio y se recristaliza en residuo en la mezcla de alcohol-dioxano. Se obtienen 16,2 g (62%) de un compuesto blanco que funde a 190°C (tubo cerrado a la lámpara).  $C_{30}H_{21}BrO_4$ .

b/13,1 g (0,025 moles) de este compuesto son reducidos con 15,3 g (0,075 moles) de isopropilato de aluminio en 200 ml de isopropanol y 60 ml de dioxano. Se vierte la solución obtenida después de una hora de reflujo en agua acidificada. El producto formado es solubilizado en  $CO_2$   $HNa$  y es acidificado. Después de secado, este producto es analíticamente puro. Se obtienen 9,2 g (70% de compuesto blanco que funde a 112-115°C (tubo cerrado a la lámpara).

Análisis ponderal:  $C_{30}H_{23}BrO_4$  - PM = 527,40

	C %	H %	Br %
calculado	68,32	4,39	15,15
encontrado	68,12	4,58	15,29



Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 28 de Noviembre de 1.968, bajo el número P.V. 175.753, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

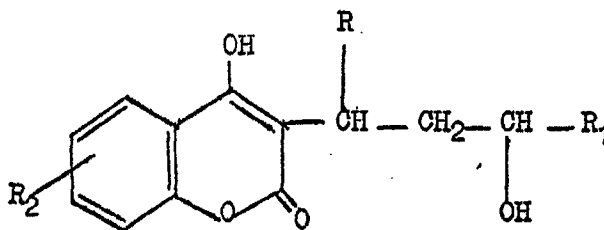
10

Los puntos de invención, propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en Espapa, son los siguientes:

15

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 348.152, expedida el 31 de Enero de 1.969, por: "Un procedimiento de preparación de hidroxí-4-cumarinas" de fórmula

20



25

30

z 10-11-69

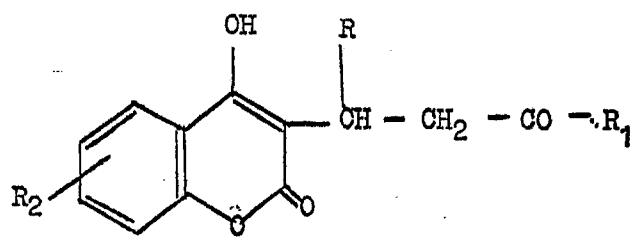
- 31 -

373853

en la cual R es un miembro del grupo constituido por hidrógeno, los radicales, fenilo, halofenilo, dihalofenilo, nitrofenilo, metoxifenilo, tolilo, metilén dioxi fenilo y furilo; R<sub>1</sub> es un miembro del grupo constituido por los radicales metilo, fenilo, halofenilo, nitrofenilo, bifenilo, halobifenilo, nitrobifenilo y naftilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno o un halógeno, que consisten en la reducción de los compuesto de fórmula

5

10



15

20

en la cual R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los mismos significados que precedentemente,

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reducción se efectúa con ayuda de isopropilato de aluminio en solución isopropanólica.

25

3.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reducción se efectúa con ayuda de un hidruro de metal alcalino y de boro.

30

4.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque se forman como compuestos intermedios las hidroxí-4 cumarinas del grupo constituido por (para bromo



fenil para-benzoil-2}-etil-3- hidroxí-4 cumarina, (para-  
 cloro fenil para-benzoil-2}-etil-3 hidroxí-4 cumarina,  
 (para nitrofenil para benzoil-2} etil-e-hidroxí-4 cumari  
 na, (para bromo benzoil-2} -etil-3-bromo-6-hidroxí-4 -  
 5 cumarina, (para cloro benzoil-2}-etil-3 cloro-6-hidroxí  
 -4- cumarina, (benzoil-2} etil-3 bromo-6 hidroxí-4 cumar  
 ina, (hidroxí-4'cumarimil-3}-3 fenil-3 para-cloro pro-  
 pío-fenona, (hidroxí-4'cumarinil-3}-3 para nitrofenil-3  
 pripió-fenona, (hidroxí-4 cumarinil-3')-3 para bromo fe-  
 10 nil-3 propío-fenona, (hidroxí-4'cumarinil-3')-3 fenil-3  
 beta naftil-1 propanona-1, (hidroxí-4'cumarinil-3')-3 -  
 fenil-3-(bifenilil -4')-1 propanona-1, (hidroxí-4'cuma-  
 rinil-3')-3 fenil-3 (cloro-4 bifenilil-4')-1 propanona-1,  
 (hidroxí-4'cumarinil-3')-3-fenil-3, (bromo-4 bifenilil-  
 15 4')-1 propanona-1.

5.- Mejoras según las reivindicaciones 3 y 4,  
 en cuya fórmula R designa hidrógeno, que consisten en  
 la condensación de hidróxi-4 cumarina con una sal de áci-  
 do mineral de piperidino-3 propanona-1 sustituida.

20 6.- Mejoras según la reivindicación 1 y 4, en  
 cuya fórmula un carbono es asimétrico, que consisten en  
 la condensación de hidroxí-4 cumarina con una cetona al-  
 fa-etilénica.

25 7.- MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PA-  
 TENTE PRINCIPAL Nº 348.152, expedida el 31 de Enero de  
 1.969, por: "Un procedimiento de preparación de hidroxí-4-  
 cumarinas"

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

30

10-11-69

- 33 -

373853

24



Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

24 NOV. 1969

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

10-11-69/RTA.-

- 34 -

373853