



Int. Cl.: C07C//A61K

Número 425.514

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED.

RESIDENCIA: Great West Road, BRENTFORD, Middlesex,

INGLATERRA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVAS 3-NITROCUMARINAS.

Prioridad: Patente británica n.º 18876/73 del 19-4-73



1

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que son útiles en la inhibición de los efectos de ciertos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo, y son por tanto valiosas en la profilaxis y tratamiento de enfermedades asociadas a reacciones alérgicas o inmunológicas, por ejemplo, ciertos tipos de asma y fiebre del heno y también en el tratamiento de la rinitis.

5

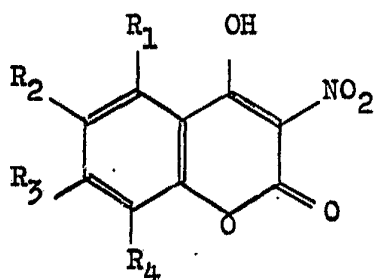
La invención incluye, asimismo, un cierto número de nuevas 3-nitrocumarinas y un método para su preparación.

10

Los autores han descubierto que ciertas 3-nitrocumarinas tienen una actividad útil en mamíferos, al inhibir los efectos de ciertos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo. En particular, parecen inhibir la liberación de sustancias intermediarias, tales como histamina, que se liberan normalmente después de las combinaciones antígeno-anticuerpo y que parecen mediar en la respuesta alérgica. El tipo de 3-nitrocumarinas que ha resultado activo en esta forma, tiene la fórmula (I):

15

20



(I)

25

siendo también activas las sales de los compuestos (I). En la fórmula (I) R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son, cada uno, hidrógeno o grupos alquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, arilo, aralquilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro o halógeno o dos cualesquiera de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tomados junto con los átomos de carbono a los que van unidos completan un ani-

30



1 llo carbocíclico o un sistema anular heterocíclico sustituf
dos o no sustitufdos. Sin embargo una revisión de la biblio
graffia química revela que no todos los miembros de la clase
(I) son compuestos nuevos.

5 A continuación se dán los compuestos de fórmula
(I) que se han encontrado mencionados en la bibliografía,
junto con la referencia bibliográfica correspondiente:

- 4-hidroxi-3-nitrocumarina 3, 5, 6, 8, 10
4-hidroxi-6-metil-3-nitrocumarina 1, 2
10 6,8-dimetil-4-hidroxi-3-nitrocumarina 9
4-hidroxi-7-isopropil-5-metil-3-nitrocumarina 5
4-hidroxi-8-isopropil-5-metil-3-nitrocumarina 5
6-cloro-4-hidroxi-3-nitrocumarina 11
7-cloro-4-hidroxi-3-nitrocumarina 2
15 7-bromo-4-hidroxi-3-nitrocumarina 2
4,7-dihidroxi-3-nitrocumarina 2,7
4,7-dihidroxi-3,6-dinitrocumarina 7.
4,7-dihidroxi-3,8-dinitrocumarina 7
4,7-dihidroxi-3,6,8-trinitrocumarina 7
20 4-hidroxi-5-metoxi-3-nitrocumarina 2
4-hidroxi-6-metoxi-3-nitrocumarina 4
4-hidroxi-7-metoxi-3-nitrocumarina 2,4
4-hidroxi-7-metoxi-8-metil-3-nitrocumarina 4
3,6-dinitro-4-hidroxycumarina³
25 7-acetamido-4-hidroxi-3-nitrocumarina 2, 4, 12

Referencias

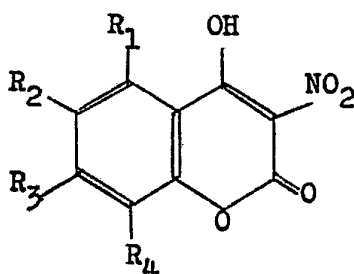
1. J. Chem. Soc. C. (1971), 218
2. Proc. Ind. Acad. Sci. Sect. A. (1968), 67, 42
3. J. Amer. Chem. Soc., (1945), 67, 99
30 4. Yakugaku Zasshi (1966), 86, 1064 (Chemical Abstracts
1967, 66, 104869u)



- 1 5. Annalen (1961), 643, 97
6. Pharmazie (1953), 8, 221 (C.A. 48, 7602g)
7. Chem. Pharm. Bull., (1971), 19, 1046.
8. Monatsh (1958), 89, 787
5 9. Monatsh (1958), 89, 143
10. Arch. Pharm (1963), 296, 365
11. Glas. Hem. Tehndl. Bosne. Hercegovine (1968), 16,
109 (Chemical Abstracts 72, 43345V)
12. Chemical Abstracts 67, P 43681y

10 Aunque los compuestos están descritos en la bi-
bliografía, no se les ha adscrito ninguna actividad bioló-
gica útil. Asimismo, no existe en la bibliografía ninguna
sugerencia sobre que estos compuestos puedan poseer cual-
quier forma de actividad biológica útil y en particular el
15 descubrimiento de que tengan actividad antialérgica no se
ha predicho en modo alguno.

 Según esto, la presente invención, en su aspecto
más amplio proporciona una composición farmacéutica que tie-
ne una actividad antialérgica que comprende un compuesto
20 de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo:



25

 junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables,
representando en dicha fórmula R_1 , R_2 , R_3 y R_4 hidrógeno o
30 grupos alquilo, alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, arilo, aral

30



1 quilo, heterocíclico, hidroxilo, nitro o halógeno y dos cua
lesquiera de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tomados junto con
los átomos de carbono a los que v \acute{a} n unidos completan un anillo carbocíclico sustituido o no, estando adaptada dicha
5 composición para ser administrada a seres humanos.

Ejemplos de grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que pueden es
tar presentes en los compuestos (I) son hidrógeno, metilo,
etilo, n- e iso-propilo, n-, sec- y terc-butilo, metoxilo,
etoxilo, n- e iso-propioxilo, n-, sec- y terc-butoxilo, fe
10 noxilo, benciloxilo, fenilo, bencilo, piridilo, fluor, cloro,
bromo, yodo. Además R_1 y R_2 y R_3 ó R_3 y R_4 tomados juntos
con los átomos a los que v \acute{a} n unidos pueden formar un fenilo
condensado o un anillo 1,2-ciclohexenileno condensado que
puede llevar uno o más de los sustituyentes mencionados an
15 tes.

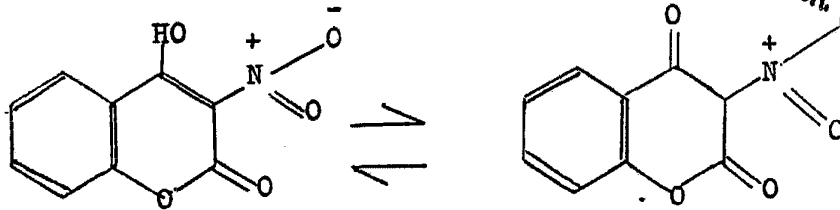
Preferiblemente R_1 y R_4 son hidrógeno y R_2 y R_3
son cada uno de ellos grupos metilo, etilo, n-propilo, me-
toxilo, etoxilo o n-propioxilo.

Entre los ejemplos de sales adecuadas de com-
20 puestos de fórmula (I) se incluyen las sales de metales al-
calinos, particularmente sodio y potasio y las sales de me-
tales alcalinotérreos tales como sales de aluminio y magne-
sio, así como sales con bases orgánicas tales como aminas o
amino-compuestos.

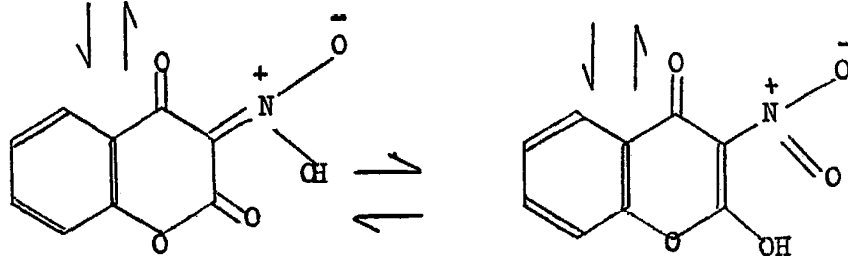
25 Las 4-hidroxi-3-nitrocumarinas pueden existir en
un cierto número de formas tautómeras:

676 ABR 1975
6 ABR 75

1



5



10

y se ha de entender que al referirse esta solicitud a las 4-hidroxi-3-nitrocumarinas, se pretende también incluir las formas tautómeras de estos compuestos.

15

Las composiciones de esta invención se pueden presentar como un polvo microfino para insuflar, por ejemplo, como una inhalación o en cápsulas de gelatina dura. También se pueden presentar con un vehículo líquido esteril para inyección. Los compuestos de fórmula (I) que son activos por vía oral, pueden combinarse en forma de jarabes, tabletas, cápsulas, píldoras y similares. Las composiciones se presentan, principalmente, en forma de dosis unitaria, o en la forma que el propio paciente pueda administrarse a sí mismo una dosis única. Por ejemplo, cuando la composición está en forma de una tableta, píldora o cápsula, una dosis unitaria puede contener de 1 a 500 mg de ingrediente activo. Si se desea se puede incorporar una pequeña cantidad de un compuesto bronquiodilatador, tal como isoprenalina, a las composiciones de esta invención, tanto para evitar la tos en el caso de que se insufla la composición como para proporcionar un alivio inmediato durante un ataque asmático.

25

30

6 ABR.

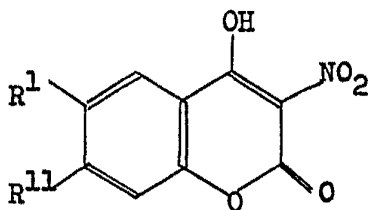


1 La dosis eficaz del compuesto (I) depende del compuesto par-
ticular empleado, pero en general está en el intervalo de
0,1 mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

5 No es importante la naturaleza precisa del ve-
hículo farmacéutico utilizado en las composiciones de esta
invención. Puede seguirse la práctica farmacéutica ordina-
ria.

10 Como es práctica común, las composiciones lleva-
rán, acompañando, normas escritas o impresas para el empleo
en el tratamiento médico correspondiente, en este caso como
un agente antialérgico para el tratamiento profiláctico de,
por ejemplo, asma, fiebre del heno o rinitis.

15 La presente invención incluye dentro de su cam-
po una clase preferida de nuevas 4-hidroxi-3-nitrocumarinas
sustituídas de fórmula (IA) y sales farmacéuticamente acep-
tables de las mismas:



(IA)

20 donde R¹ es hidrógeno o metilo, etilo, n-propilo, metoxilo,
etoxilo ó n-propioxilo y R¹¹ es metilo, etilo, n-propilo,
metoxilo, etoxilo ó n-propioxilo.

25 Los compuestos de fórmula (IA) que se prefieren
en particular incluyen los siguientes, y sus sales farmacéu-
ticamente aceptables:

6,7-Dimetil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

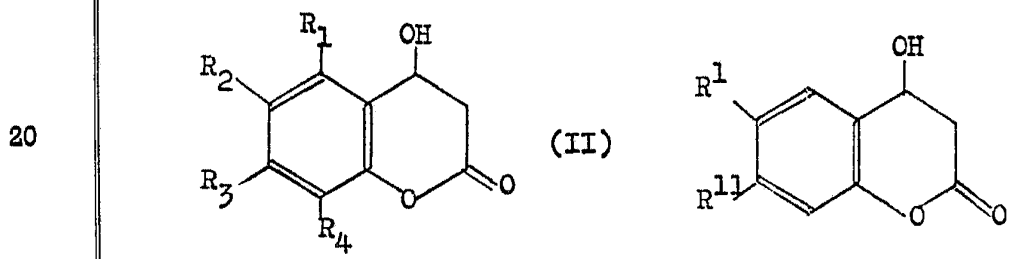
6,7-Dietil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

30 6,7-Di-n-propil-4-hidroxi-3-nitrocumarina



- 1 6-Metil-7-etil-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-Etil-7-metil-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 7-Metoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 7-Etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 5 7-n-Propioxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-Metil-7-metoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-Etil-7-metoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-n-Propil-7-metoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-Metil-7-etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 10 6-Etil-7-etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-n-Propil-7-etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-Metil-7-n-propioxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-Etil-7-n-propioxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina
- 6-n-Propil-7-n-propioxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

15 Los compuestos de fórmula (I) y, por supuesto, los de fórmula (IIA), pueden prepararse por nitración del precursor 4-hidroxycumarina (II) ó (IIA),



25 donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se definió en la fórmula (I) y R¹ y R¹¹ son como se definió en la fórmula (IIA). La nitración puede llevarse a cabo utilizando uno de los siguientes agentes de nitración:

- (i) Vapores nitrosos generados con ácido nítrico y óxido arsénico.
 - (ii) Acido acético más ácido nítrico concentrado.
- 30



- 1 (iii) Acido nítrico fumante en cloroformo
(iv) Acido nítrico concentrado

La presente invención incluye compuestos de fórmula IIA, ya que son intermediarios útiles.

5 Los materiales de partida de la fórmula (II) puede prepararse por cualquiera de los métodos ordinarios conocidos en la bibliografía para la preparación de 4-hidroxycumarina. Así un método posible es la reacción del fenol apropiado con ácido malónico utilizando oxiclорuro de fósforo y cloruro de zinc como agente condensante.

10 Utilizando este método, los fenoles 2- ó 4- sustituidos dan una sola cumarina como producto, pero los fenoles 3- sustituidos pueden dar una mezcla de los dos isómeros posibles. Estos pueden separarse, normalmente, utilizando técnicas usuales tales como la cristalización fraccionada. Otro método es la condensación de o-hidroxiacetofenonas con carbonato de dietilo en presencia de sodio o hidruro sódico.

15 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y propiedades de un cierto número de compuestos de fórmula (I).

EJEMPLO 1

4-Hidroxi-3-nitrocumarina

25 Se añade ácido nítrico fumante (30 ml) a una suspensión de 4-hidroxycumarina (5,0 g) en cloroformo (500 ml) agitando al mismo tiempo, a la temperatura ambiente a lo largo de dos horas. Después de dos horas más, se elimina el disolvente al vacío a temperatura ambiente y se añade agua (250 ml) al residuo. La filtración da el producto de punto de fusión p.f. 174-5° (calculado para $C_9H_5NO_5$, C, 52,18;

30



1 H, 2,43; N, 6,76. Encontrado: C, 52,00; H, 2,38; N, 6,62).

EJEMPLO 2

4-Hidroxi-8-metil-3-nitrocumarina

5 Se añade ácido nítrico fumante (18 ml) a una sus-
pensión de 4-hidroxi-8-metilcumarina (p.f. 231-5º; 3,03 g)
en cloroformo (250 ml) agitando al mismo tiempo, a tempera-
tura ambiente en el transcurso de dos horas. Después de de-
jarlo dos horas más, se elimina el disolvente al vacío a
temperatura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N (50 ml)
10 al residuo. Por filtración y recristalización de etanol se
tiene el producto, p.f. 177-9º(d), (Calculado para $C_{10}H_7NO_5$
C, 54,31; H, 3,19; N, 6,33. Encontrado C, 54,12; H, 3,35;
N, 6,10).

EJEMPLO 3

15 4-Hidroxi-6-metil-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (15 ml) a una sus-
pensión de 4-hidroxi-6-metilcumarina (p.f. 261-4º; 2,50 g)
en cloroformo (250 ml) a la temperatura ambiente a lo largo
de 1,5 horas agitando al mismo tiempo. Después de dejarlo
20 durante 3 horas más, se elimina el disolvente al vacío a la
temperatura ambiente y se añade agua (100 ml) al residuo.
Por filtración se tiene el producto de punto de fusión 171-
171,5º(d). (Calculado para $C_{10}H_7NO_5$ C, 54,31; H, 3,19;
N, 6,33. Encontrado: 54,60; H, 3,33; N, 6,60). La recrista-
lización de etanol eleva el punto de fusión hasta 172-173º
25 (d).

EJEMPLO 4

6-Etil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

30 Se añade ácido nítrico fumante (33 ml) a una sus-
pensión de 6-etil-4-hidroxycumarina (p.f. 216-8º; 5,52 g)



1 en cloroformo (500 ml), agitando al mismo tiempo, a la tem-
peratura ambiente, en el transcurso de una hora. Después de
una hora más, se elimina el disolvente al vacío a la tempe-
ratura ambiente y se añade ácido clorhídrico (100 ml) 6N al
5 residuo. Por filtración se tiene el producto de p.f. 114-5^o,
(Calculado para $C_{11}H_9NO_5$ C, 56,17; H, 3,86; N, 5,96. En-
contrado C, 55,86; H, 3,80; N, 5,86). La recristalización
de benceno-eter de petróleo (p.e. 40-60^o) eleva el punto de
fusión a 117-9^o.

10

EJEMPLO 5

7,8-Dimetil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

15

Se añade ácido nítrico fumante (26 ml) a una sus-
pensión de 7,8-dimetil-4-hidroxycumarina (p.f. 237-9^o(d);
4,42 g) en cloroformo (400 ml), agitando al mismo tiempo,
a la temperatura ambiente a lo largo de 1,5 horas. Después
de dejarlo durante 2 horas más, se elimina el disolvente al
vacío, a la temperatura ambiente y se añade ácido clorhídri-
co 6N (100 ml) al residuo. Por filtración y recristaliza-
ción de etanol se tiene el producto, p.f. 186-190^o(d), (Cal-
culado para $C_{11}H_9NO_5$ C, 56,18; H, 3,86; N, 5,96. Encontra-
do C, 56,38; H, 4,10; N, 5,80).

20

EJEMPLO 6

6,8-Dimetil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

25

Se añade ácido nítrico fumante (13 ml) a una sus-
pensión de 6,8-dimetil-4-hidroxycumarina (p.f. 253-255^o;
2,21g) en cloroformo (200 ml), agitando al mismo tiempo, a
la temperatura ambiente a lo largo de dos horas. Después de
dejarlo dos horas más, se elimina el disolvente, al vacío,
a la temperatura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N
30 (50 ml) al residuo. Por filtración y recristalización de



1 etanol se tiene el producto de p.f. 169,5-170º(d), (Calculado para $C_{11}H_9NO_5$ C, 56,18; H, 3,86; N, 5,96. Encontrado: C, 56,22; H, 3,99; N, 5,84).

EJEMPLO 7

5 (i) 6,7-Dimetil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (33 ml) a una suspensión de 6,7-dimetil-4-hidroxycumarina (p.f. 252-3º(d); 5,52 g) en cloroformo (500 ml) agitando al mismo tiempo a temperatura ambiente a lo largo de una hora. Después de dejarlo durante dos horas más, se elimina el disolvente al vacío a la temperatura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N (100 ml) al residuo. Por filtración se tiene el producto p.f. 200-201º(d), (Calculado para $C_{11}H_9NO_5$ C, 56,18; H, 3,86; N, 5,96. Encontrado: C, 56,33; H, 4,07; N, 5,95).
10 La recristalización de etanol eleva el punto de fusión hasta 203-4º(d).

15

(ii) Sal sódica de 6,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade una solución diluida de hidróxido sódico a una suspensión de 6,7-dimetil-4-hidroxi-3-nitrocumarina (4,32 g) en agua (60 ml) hasta que el pH de la solución llega a 14. La filtración da el producto de p.f. >300º, (Calculado para $C_{11}H_8NO_5Na$ C, 51,37; H, 3,14; N, 5,45; Na, 8,94. Encontrado: C, 51,69; H, 3,26; N, 5,33; Na, 8,92) después de lavar ligeramente con agua y secar al vacío.

20

25

EJEMPLO 8

6-Etil-4-hidroxi-7-metil-3-nitrocumarina

30

Se añade ácido nítrico fumante (16 ml) a una suspensión de 6-etil-4-hidroxi-7-metilcumarina (p.f. 234-7º; 3,17 g) en cloroformo (250 ml) agitando al mismo tiempo, a la temperatura ambiente, a lo largo de una hora. Después de



1 dejarlo durante una hora, se elimina el disolvente al vacío
a la temperatura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N
(60 ml) al residuo. Por filtración se tiene el producto de
p.f. 170-2º(d), (Calculado para $C_{12}H_{11}NO_5$ C, 57,83;
5 H, 4,45; N, 5,62. Encontrado: C, 58,07; H, 4,54; N, 5,76).

EJEMPLO 9

(i) 6,7-Dietil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (17 ml) a una sus-
pensión de 6,7-dietil-4-hidroxycumarina (p.f. 213-6º; 3,46g)
10 en cloroformo (300 ml), agitando al mismo tiempo, a la tem-
peratura ambiente a lo largo de 1,5 horas. Después de una
hora más, se elimina el disolvente al vacío a la temperatu-
ra ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N (70 ml) al resi-
duo. Por filtración se tiene el producto de p.f. 115-7º,
15 (Calculado para $C_{13}H_{13}NO_5$ C, 59,31; H, 4,98; N, 5,32. En-
contrado: C, 59,26; H, 5,16; N, 5,25). La recrystalización
de el etanol eleva el punto de fusión hasta 119-120º.

(ii) Sal sódica de 6,7-Dietil-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade una solución de hidróxido sódico a una
20 suspensión de 6,7-dietil-4-hidroxi-3-nitrocumarina (2,90 g)
en agua (20 ml) hasta que la solución alcanza un pH 14. Por
filtración se tiene el producto en forma de monohidrato, p.
f. 249-251º(d), (Calculado para $C_{13}H_{12}NO_5Na.H_2O$ C, 51,49;
H, 4,65; N, 4,62; Na, 7,58. Encontrado: C, 52,08; H, 4,65;
25 N, 4,83; Na 7,81) después de lavar con agua y secar al va-
cío.

EJEMPLO 10

4-Hidroxi-3-nitro-5,6,7-trimetilcumarina

Se añade ácido nítrico fumante (18 ml) a una sus-
pensión de 4-hidroxi-5,6,7-trimetilcumarina (p.f. 262-4º;
30



1 3,38 g) en cloroformo (250 ml) agitando al mismo tiempo a
la temperatura ambiente a lo largo de 1,5 horas. Después de
otros 30 minutos, se elimina el disolvente al vacío a tempe-
ratura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N (70 ml) al
5 residuo. La filtración da el producto de p.f. 134-7^o(d),
(Calculado para $C_{12}H_{11}NO_5$ C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62. En-
contrado: C, 57,92; H, 4,57; N, 5,65).

EJEMPLO 11

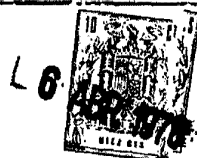
4,7-Dihidroxi-3-nitrocumarina

10 Se añade ácido nítrico fumante (15 ml) a una sus-
pensión de monohidrato de 4,7-dihidroxicumarina (p.f. 270-3^o
(d); 3,0 g) en cloroformo (150 ml), mientras se agita, a la
temperatura ambiente en el transcurso de una hora. Después
de dos horas más, se elimina el disolvente al vacío a la
15 temperatura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N (50 ml)
al residuo. La filtración y recristalización de etanol con-
duce a un producto de p.f. 253-6^o(d), (Calculado para $C_9H_5NO_6$
C, 48,44; H, 2,26; N, 6,28. Encontrado: C, 47,78; H, 2,44;
N, 6,07).

EJEMPLO 12

4-Hidroxi-7-metoxi-3-nitrocumarina

20 Se añade ácido nítrico fumante (17 ml) a una sus-
pensión de 4-hidroxi-7-metoxicumarina (p.f. 258-260^o(d);
3,13 g) en cloroformo (250 ml) a la temperatura ambiente a
25 lo largo de 1,5 horas, agitando al mismo tiempo. Después de
otras 1,5 horas se elimina el disolvente al vacío a la tem-
peratura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N (70 ml) al
residuo. La filtración y recristalización de etanol conduce
al producto de p.f. 167-8^o(d); (Calculado para $C_{10}H_7NO_6$
30 C, 50,64; H, 2,97; N, 5,91. Encontrado: C, 50,37; H, 3,15;



1 N, 5,60).

EJEMPLO 13

(i) 4-Hidroxi-6-metoxi-3-nitrocumarina

5 Se añade ácido nítrico fumante (30 ml) a una sus-
pensión de 4-hidroxi-6-metoxicumarina (p.f. 271-29(d); agi-
tando al mismo tiempo (Calculado para $C_{10}H_7NO_5$ C, 50,64;
H, 2,97; N, 5,91. Encontrado: C, 50,78; H, 3,18; N, 5,47).

(ii) Sal sódica de 4-Hidroxi-6-metoxi-3-nitrocumarina

10 Se añade una solución de hidróxido sódico dilui-
do a una suspensión de 4-hidroxi-6-metoxi-3-nitrocumarina
(2,0 g) en agua (40 ml) hasta que el pH de la solución lle-
ga a 14. Por filtración se tiene el producto de p.f. 277-89
(d), (Calculado para $C_{10}H_6NO_6Na$ C, 46,35; H, 2,33; N, 5,41
Na 8,87. Encontrado: C, 46,32; H, 2,44; N, 5,50; Na 8,34)
15 después de lavado rápido con agua y secado al vacío.

EJEMPLO 14

4-Hidroxi-5-metoxi-3-nitrocumarina

20 Se añade ácido nítrico fumante (10 ml) a una so-
lución de 4-hidroxi-5-metoxicumarina (p.f. 154,5-156; 1,63g)
en cloroformo (100 ml), mientras se agita, a la temperatura
ambiente, en el transcurso de una hora. Después de una hora
más, se elimina el disolvente al vacío y se añade ácido clor-
hídrico 6N (35 ml) al residuo. La filtración conduce al pro-
ducto de p.f. 175-177,5(d), (Calculado para $C_{10}H_7NO_6$
25 C, 50,64; H, 2,97; N, 5,91. Encontrado: C, 50,54; H, 2,97;
N, 5,63).

EJEMPLO 15

7-Etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

30 Se añade ácido nítrico fumante (25 ml) a una sus-
pensión de 7-etoxi-4-hidroxycumarina (p.f. 267-89; 5,0g) en



1 cloroformo (500 ml) a la temperatura ambiente, agitando al
mismo tiempo, a lo largo de 1,5 horas. Después de dos horas
más, se elimina el disolvente al vacío y se añade ácido clor
hídrico 6N (100 ml) al residuo. La filtración y recristali-
5 zación de etanol conduce al producto de p.f. 153-4º(d);
(Calculado para $C_{11}H_9NO_6$ C, 52,59; H, 3,61; N, 5,58. Encon-
trado: C, 52,48; H, 3,36; N, 5,29).

EJEMPLO 16

(i) 4-Hidroxi-3-nitro-7-n-propioxicumarina

10 Se añade, agitando al mismo tiempo, ácido nítri-
co fumante (15 ml) a una suspensión de 4-hidroxi-7-n-pro-
pioxicumarina (p.f. 216-8º; 3,0 g) en cloroformo (300 ml)
a temperatura ambiente, en el transcurso de una hora. Tras
una hora adicional, se elimina el disolvente al vacío y se
15 añade ácido clorhídrico 6N (60 ml) al residuo. La filtración
y recristalización de etanol proporciona el producto, p.f.
151-2º, (Calculado para $C_{12}H_{11}NO_6$ C, 54,34; H, 4,18;
N, 5,28. Encontrado: C, 54,38; H, 4,28; N, 5,24).

(ii) Sal sódica de 4-hidroxi-3-nitro-7-n-propioxicumarina

20 Se añade una solución diluida de hidróxido sódico
a una suspensión de 4-hidroxi-3-nitro-7-n-propioxicumari-
na (1,92 g) en agua (20 ml) hasta que el pH de la solución
alcanza el valor de 14. La filtración proporciona el produc-
to que se descompone a 212-220º tras de lavarlo con agua y
25 secarlo al vacío.

EJEMPLO 17

Sal sódica de 6-Benciloxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

30 Se añade ácido nítrico fumante (13 ml) a una sus-
pensión de 6-benciloxi-4-hidroxycumarina (p.f. 226-8º; 3,13



1 g) en cloroformo (200 ml) a temperatura ambiente, agitando
al mismo tiempo, durante un periodo de 1,5 horas. Al cabo
de otras 1,5 horas se elimina el disolvente al vacío, a tem-
peratura ambiente y se añade agua (100 ml) al residuo. Por
5 filtración se obtiene un sólido oleoso que se disuelve en
benceno, filtrándose la solución y el filtrado se evapora
a sequedad llegándose a un sólido amarillo que se descompo-
ne a 170°. El sólido se suspende en agua (30 ml) y se añade
solución diluida de hidróxido sódico hasta que el pH de la
10 solución llega a 14. La filtración da el producto de punto
de fusión 262-4°(d). (Calculado para $C_{10}H_{10}NO_6Na$ C, 57,32;
H, 3,01; N, 4,18; Na, 6,86. Encontrado: C, 57,44; H, 3,31;
N, 4,34; Na, 6,86. Encontrado: C, 57,44; H, 3,31; N, 4,34;
Na, 6,67), después de lavarlo con agua y secarlo al vacío.

15

EJEMPLO 18

4-Hidroxi-7-metoxi-8-metil-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (15 ml) a una sus-
pensión de 4-hidroxi-7-metoxi-8-metilcumarina (p.f. 261-4°
(d); 3,0 g) en cloroformo (250 ml) a temperatura ambiente,
20 en el transcurso de una hora. Al cabo de otras 1,5 horas se
elimina el disolvente al vacío a temperatura ambiente y se
añade al residuo ácido clorhídrico 6N (60 ml). Por filtra-
ción y recristalización de benceno se obtiene el producto
(p.f. 195-7°(d); (Calculado para $C_{11}H_9NO_6$ C, 52,60; H, 3,61;
25 N, 5,58. Encontrado: 52,34; H, 3,77; N, 5,65).

25

EJEMPLO 19

6-Etil-4-hidroxi-7-metoxi-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (15 ml) a una sus-
pensión de 6-etil-4-hidroxi-7-metoxicumarina (p.f. 262-5°
30 (d); 2,86g) en cloroformo (250 ml) a temperatura ambiente y

30



1 en el transcurso de una hora. Al cabo de otra hora se elimi
na el disolvente al vacío a la temperatura ambiente y se
añade ácido clorhídrico 6N (60 ml) al residuo. La filtra-
ción conduce al producto, p.f. 193-52(d), (Calculado para
5 $C_{12}H_{11}NO_6$ C, 54,34; H, 4,18; N, 5,28. Encontrado: C, 54,03;
H, 4,16; N, 5,21).

EJEMPLO 20

(i) 3,6-Dinitro-4-hidroxycumarina

Se disuelve 4-hidroxycumarina (10,0 g) en ácido
10 sulfúrico concentrado (20 ml), agitando y enfriando. A esta
solución, enfriando con agua de hielo en caso necesario, se
añade en el transcurso de 20 minutos ácido nítrico fumante
(20 ml). Al cabo de una hora, se vierte la mezcla en agua de
hielo (100 g) y se abandona durante una hora. Por filtra-
15 ción y recristalización de benceno-etanol se obtiene el pro-
ducto, p.f. 182-32(d), (Calculado para $C_9H_4N_2O_7$ C, 42,87;
H, 1,60; N, 11,11. Encontrado: C, 43,24; H, 1,72; N, 10,81).

(ii) Sal sódica de 3,6-Dinitro-4-hidroxycumarina

Se añade solución diluida de hidróxido sódico a
20 una solución de 3,6-dinitro-4-hidroxycumarina (5,17 g) en
agua (150 ml), mantenida en agitación, hasta que el pH de la
solución llega a 14. La filtración conduce al producto, p.f.
>3102, (Calculado para $C_9H_3N_2O_7Na$ C, 39,43; H, 1,10; N,
10,22. Encontrado: C, 39,28; H, 1,26; N, 10,17), tras lavar
25 con agua y secar al vacío.

EJEMPLO 21

(1) 6-Cloro-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (13,5 ml) a una
suspensión, agitada, de 6-cloro-4-hidroxycumarina (p.f. 266-
30 82; 2,33 g) en cloroformo (200 ml) a temperatura ambiente



1 en el transcurso de 1 hora. Al cabo de otras dos horas, se
elimina el disolvente al vacío, a temperatura ambiente, y
se añade al residuo, ácido clorhídrico 6N (100 ml). Por fil-
tración se obtiene el producto, p.f. 158-9º(d), (Calculado
5 para $C_9H_4NO_5Cl$ C, 44,74; H, 1,67; N, 5,80; Cl, 14,68. En-
contrado: C, 44,47; H, 1,63; N, 5,72; Cl, 15,02).

(ii) Sal sódica de 6-cloro-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade una solución diluída de hidróxido sódico,
agitando, a una suspensión de 6-cloro-4-hidroxi-3-nitro-
10 cumarina (2,30 g) en agua (40 ml) hasta que el pH de la so-
lución llega a 14. Por filtración se obtiene el producto,
p.f. >300º, (Calculado para $C_9H_3NO_5ClNa$ C, 41,01; H, 1,15;
N, 5,31; Cl, 13,45; Na, 8,72. Encontrado: C, 40,97; N, 1,29;
15 N, 5,34; Cl, 12,68; Na, 8,91) tras lavar con agua y secar
al vacío.

EJEMPLO 22

(i) 7-Cloro-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (27 ml) a una sus-
pensión, agitada, de 7-cloro-4-hidroxycumarina (p.f. 251-2º;
20 4,5 g) en cloroformo (400 ml) a temperatura ambiente y en
el transcurso de una hora. Al cabo de otras 1,5 horas se
elimina el disolvente al vacío a temperatura ambiente y se
añade al residuo ácido clorhídrico 6N (100 ml). Por filtra-
ción se obtiene el producto, p.f. 174-5º(d), (Calculado pa-
25 ra $C_9H_4NO_5Cl$ C, 44,74; H, 1,67; N, 5,80; Cl, 14,68. Encon-
trado: C, 44,64; H, 1,81; N, 5,62; Cl, 14,96).

(ii) Sal sódica de 7-cloro-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade solución diluída de hidróxido sódico,
agitando, a una suspensión de 7-cloro-4-hidroxi-3-nitrocuma-
30 rina (5,1 g) en agua (60 ml) hasta que el pH de la solución



1 llega a 14. Por filtración se obtiene el producto, que des-
compone a 295°, (Calculado para $C_9H_3NO_5ClNa$ C, 41,01;
H, 1,15; N, 5,31; Cl, 13,46; Na, 8,72; Encontrado: C, 40,41
5 H, 1,13; N, 4,90; Cl, 13,64; Na, 9,61) tras lavar con agua
y secar al vacío.

EJEMPLO 23

(i) 6-Bromo-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (17 ml) con agita-
ción, a una suspensión de 6-bromo-4-hidroxycumarina (p.f.
10 275-7°; 3,25 g) en cloroformo (200 ml) a temperatura ambien-
te y en el transcurso de 1,5 horas. Al cabo de otras dos
horas se elimina el disolvente al vacío a la temperatura am-
biente y se añade ácido Glorhídrico 6N (100 ml) al residuo.
La filtración conduce al producto, p.f. 161-4°(d), (Calcula-
15 do para $C_9H_4NO_5Br$ C, 37,79; H, 1,41; N, 4,90; Br, 27,94.
Encontrado C, 37,86; H, 1,63; N, 5,05; Br, 27,64).

(ii) Sal sódica de 6-Bromo-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade solución diluída de hidróxido sódico a
una suspensión de 6-bromo-4-hidroxi-3-nitrocumarina (2,80 g)
20 en agua (20 ml) hasta que el pH de la solución llegue a 14.
Por filtración se obtiene el producto, p.f. >300°, (Calcula-
do para $C_9H_3NO_5BrNa$ C, 35,09; H, 0,98; N, 4,55; Na, 7,46.
Encontrado: C, 35,50, H, 1,16; N, 4,66; Na, 6,98) tras la-
var con agua y secar al vacío.

EJEMPLO 24

(i) 7-Bromo-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade ácido nítrico fumante (27 ml) con agita-
ción y a la temperatura ambiente, a una suspensión de 7-bro-
mo-4-hidroxycumarina (p.f. 247,5°-248,5°; 4,18 g) en cloro-
30 formo (400 ml) en el transcurso de 1,5 horas. Al cabo de



DR. 1976

1 otras 1,5 horas, se elimina el disolvente al vacío a la tem-
peratura ambiente y se añade ácido clorhídrico 6N (100 ml)
al residuo. Por filtración se obtiene el producto, p.f. 155-
7^a, (Calculado para C₉H₄NO₅Br ϕ , 37,79; H, 1,41; N, 4,90;
5 Br, 27,94. Encontrado: C, 37,46; H, 1,45; N, 4,78; Br, 27,93)

(ii) Sal sódica de 7-Bromo-4-hidroxi-3-nitrocumarina

Se añade solución diluída de hidróxido sódico a
una suspensión de 7-bromo-4-hidroxi-3-nitrocumarina (4,3 g)
en agua (50 ml) hasta que el pH de la solución llega a 14.
10 Por filtración se obtiene el producto de p.f. 265-7^a(d)
tras lavar con agua y secar al vacío.

EJEMPLO 25

Añadiendo ácido nítrico fumante a una suspensión
agitada de 6,7-di-n-propil-4-hidroxycumarina, en cloroformo,
15 a la temperatura ambiente, en el transcurso de dos horas y
siguiendo el mismo procedimiento general descrito en los
ejemplos 7 y 9, se forma 6,7-di-n-propil-4-hidroxi-3-nitro-
cumarina como ácido libre y como sal sódica.

20 Siguiendo el mismo procedimiento general del ejem-
plo 8 pero utilizando 6-metil-7-etil-4-hidroxycumarina como
material de partida se obtiene 6-metil-7-etil-4-hidroxi-3-
nitrocumarina.

25 Siguiendo el mismo procedimiento general del
ejemplo 19 pero utilizando 6-metil-7-metoxi-4-hidroxycumari-
na como material de partida se obtiene 6-metil-7-metoxi-4-
hidroxi-3-nitrocumarina.

30 Siguiendo el mismo procedimiento general del
ejemplo 19 pero utilizando como material de partida 6-n-pro-
pil-7-metoxi-4-hidroxycumarina se obtiene 6-n-propil-7-meto-
xi-4-hidroxi-3-nitrocumarina.



1 Siguiendo el mismo procedimiento general del
ejemplo 19 pero utilizando los productos de partida siguien
tes:

6-metil-7-etoxi-4-hidroxicumarina

5 6-etil-7-etoxi-4-hidroxicumarina

6-n-propil-7-etoxi-4-hidroxicumarina

6-metil-7-n-propioxi-4-hidroxicumarina

6-etil-7-n-propioxi-4-hidroxicumarina

6-n-propil-7-n-propioxi-4-hidroxicumarina

10 se obtienen los siguientes compuestos:

6-metil-7-etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

6-etil-7-etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

6-n-propil-7-etoxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

6-metil-7-n-propioxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

15 6-etil-7-n-propioxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

6-n-propil-7-n-propioxi-4-hidroxi-3-nitrocumarina

EJEMPLO 26

20 Algunas de las 4-hidroxicumarinas preparadas en
los ejemplos precedentes se ensayan con el Ensayo de Anafi-
laxis Cutánea Pasiva en ratas (ensayo ACP) descrito a conti-
nuación. Se administran como sales sódicas bien en tampón
de fosfato de pH 7,2 (en el caso de sales solubles) o bien co-
mo una suspensión en metilcelulosa al 1% (en el caso de sa-
les insolubles).

25 (i) El suero que contiene anticuerpos homocitotrópicos ter-
molábiles se aumenta en las ratas por un método similar al
utilizado por Mota. (I. Mota Immunology 1964, 7, 681).

30 Se inyectan intraperitonealmente ratas macho Wis-
tar de 250-300 g con vacuna de Bordatella pertussis (que
contiene 4×10^{10} de organismos muertos por ml) y subcutánea



1 mente con 0,5 ml de una emulsión de 100 mg de ovalbúmina en
2 ml de solución salina y 3 ml de solución de Freund's incom-
pleto. Se sangran las ratas por punción cardíaca al 18 día,
recogiéndose la sangre, separándola, y almacenando el suero
5 a -20°, descongelandolo sólo una vez antes de su uso.

(ii) El ensayo A.C.P. es semejante al descrito por Ovary y
Bier (A. Ovary y O.E. Bier, Prod. Soc. Exp. Biol. Med. 1952,
81, 584) y Goose and Blair (J. Goose and A.M.J.N. Blair, Im-
munology 1969, 16, 769).

10 Se inyectan 0,1 ml de cada una de las seis dilu-
ciones en doble serie del suero en solución salina a 0,9%
intradérmicamente en lugares separados sobre la superdorsal
rasurada de ratas Wistar machos de 250-350 g. 72 horas más
tarde se ponen a prueba los animales por inyección i.v. de
15 0,3 ml de ovalbúmina al 1% mezclada con 0,1 ml de una solu-
ción al 5% de colorante azul cielo de pontamina, los dos en
solución salina isotónica con tampón Sorenson (P.B.S.) de
pH 7,2. Las ratas se sacrifican pasados 20 minutos y se mi-
den los diámetros de los halos azules en los lugares de in-
yección del anticuerpo. Se ajusta la dilución de partida
20 del suero para que, después de la prueba de inyección, no
haya respuesta en el lugar de inyección de la dilución más
alta y que haya una respuesta máxima a las dos o tres dilu-
ciones más bajas. Típicamente se utilizan seis diluciones
25 en doble serie de 1/4 del suero a 1/128.

Se ensayan los compuestos en cuanto a su capaci-
dad para reducir el diámetro de los halos en los lugares de
inyección de las diluciones de anticuerpo que tienen menor
respuesta que la máxima con todos los controles. Se admi-
30 nistran cantidades de los compuestos a las ratas, por inyec



1 ción subcutánea, en la nuca, de una solución del compuesto
en P.B.S. o como una suspensión en metilcelulosa al 1%, ad-
ministrándose cada cantidad a un grupo de ensayo de seis
animales en un momento específico antes del choque intrave-
5 noso con ovalbúmina. Se comparan los diámetros de los halos
azules, que se desarrollan sobre el grupo de ensayo de los
animales, con los de un grupo de control de seis animales
tratados de la misma forma que los del grupo de ensayo, pe-
ro que han recibido una inyección subcutánea equivalente
10 del fluido vehículo del mismo volumen pero que no contiene
el compuesto que se ensaya.

$$\% \text{ de Inhibición de A.C.P.} = 100 \left(1 - \frac{a}{b} \right)$$

a = La media de la suma de los diámetros de los halos pro-
ducidos en el grupo de ensayo de animales en aquellos
15 lugares de anticuerpos donde todo el grupo control de
animales da una respuesta menor a la máxima.

b = La media de la suma de los diámetros de los halos produ-
cidos en el grupo control de animales en aquellos luga-
res de los anticuerpos en los que todos los animales
20 del grupo dan respuestas menores a la máxima.

El método preferido de administración es una so-
lución del compuesto de ensayo disuelto en tampón de pH 7,2
y neutralizado con bicarbonato de sodio. Para aquellos com-
puestos que tienen sales sódicas insolubles, se aíslan las
25 sales por reacción del nitrocompuesto libre con hidróxido
sódico 2,5N y la sal filtrada se lava con agua para librar-
la del álcali. Se administran entonces las sales desecadas
como una suspensión en metilcelulosa al 1%.

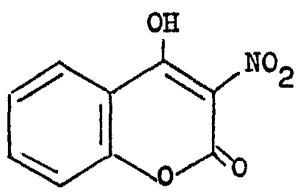
30



1

Resultados Biológicos

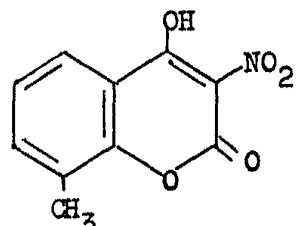
5

| Ejemplo 1. | Dosis (mg/kg) | Tiempo (mins) | % de Inhibición de la respuesta de ACP |
|---|---------------|---------------|--|
|  | 2,5 | 0 | 9 |
| | 10 | 0 | 26 |
| | 25 | 0 | 54 |
| | 100 | 0 | 80 |
| | 25 | 30 | 13 |
| | 100 | 30 | 25 |

10

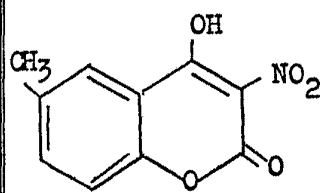
Ejemplo 2.

15

| | | | |
|--|-----|----|----|
|  | 25 | 0 | 25 |
| | 100 | 0 | 68 |
| | 25 | 30 | 37 |
| | 100 | 30 | 24 |

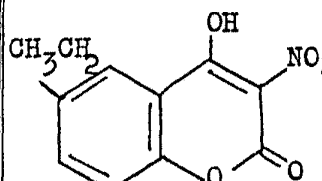
Ejemplo 3.

20

| | | | |
|---|-----|----|----|
|  | 25 | 0 | 12 |
| | 100 | 0 | 48 |
| | 25 | 30 | 18 |
| | 100 | 30 | 37 |

Ejemplo 4.

25

| | | | |
|---|-----|----|----|
|  | 25 | 0 | 61 |
| | 100 | 0 | 93 |
| | 25 | 30 | 35 |
| | 100 | 30 | 35 |

30



| | | Dosis (mg/kg/ | Tiempo (mins) | % de Inhibición de la respuesta de ACP |
|----|------------|------------------|------------------|--|
| 1 | Ejemplo 5. | | | |
| 5 | | 25 | 0 | 70 |
| | | 100 | 0 | 91 |
| | | 25 | 30 | 39 |
| | | 100 | 30 | 50 |
| 10 | Ejemplo 6. | | | |
| 15 | | 25 | 0 | -1 |
| | | 100 | 0 | 32 |
| | | 25 | 30 | 32 |
| | | 100 | 30 | 34 |
| 20 | Ejemplo 7. | | | |
| 25 | | 25 | 0 | 90 |
| | | 100 | 0 | 100 |
| | | 25 | 30 | 45 |
| | | 100 | 30 | 59 |
| 30 | Ejemplo 8. | | | |
| 30 | | 25 | 0 | 88 |
| | | 100 | 0 | 63 |
| | | 25 | 30 | 19 |
| | | 100 | 30 | 17 |



ABR. 1976

1

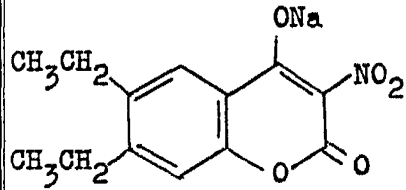
Ejemplo 9.

Dosis (mg/kg)

Tiempo (mins)

% de Inhibición de la respuesta de ACP

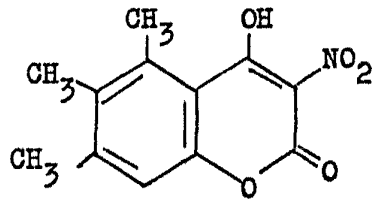
5



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 73 |
| 100 | 0 | 74 |
| 25 | 60 | 38 |
| 100 | 60 | 34 |

Ejemplo 10.

10

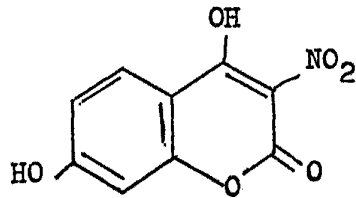


| | | |
|----|----|----|
| 10 | 0 | 22 |
| 25 | 0 | 58 |
| 10 | 30 | 37 |
| 25 | 30 | 29 |

15

Ejemplo 11.

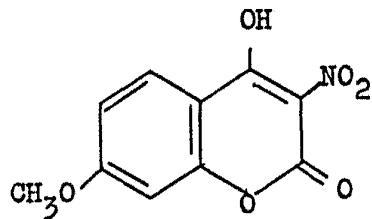
20



| | | |
|----|----|----|
| 25 | 0 | 81 |
| 80 | 0 | 91 |
| 25 | 30 | 29 |
| 80 | 30 | 50 |

Ejemplo 12.

25



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 86 |
| 100 | 0 | 96 |
| 25 | 30 | 39 |
| 100 | 30 | 51 |

30

6 ABR



1

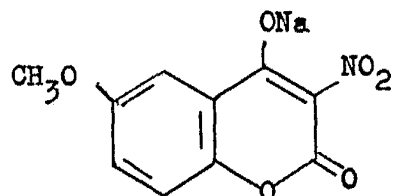
Ejemplo 13.

Dosis
(mg/kg)

Tiempo
(mins)

% de Inhibición
de la respuesta
de ACP

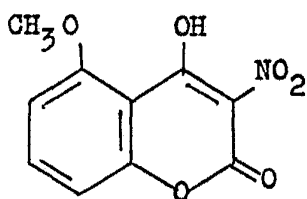
5



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 35 |
| 100 | 0 | 45 |
| 25 | 60 | 11 |
| 100 | 60 | 40 |

Ejemplo 14.

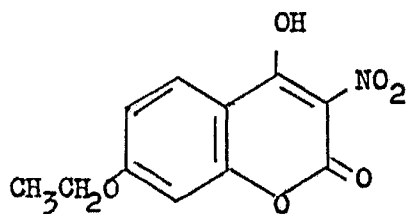
10



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 42 |
| 100 | 0 | 73 |
| 25 | 30 | 24 |
| 100 | 30 | 34 |

15

Ejemplo 15.

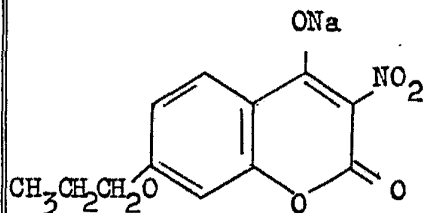


20

| | | |
|----|----|----|
| 25 | 0 | 81 |
| 25 | 30 | 41 |

Ejemplo 16.

25



30

| | | |
|----|----|----|
| 25 | 0 | 82 |
| 25 | 30 | 36 |



10 ABR 1976

1

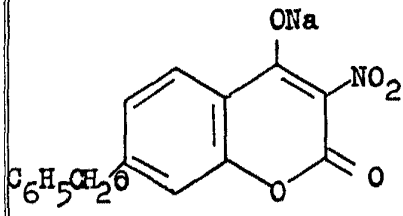
Ejemplo 17.

Dosis (mg/kg)

Tiempo (mins)

% de Inhibición de la respuesta de ACP

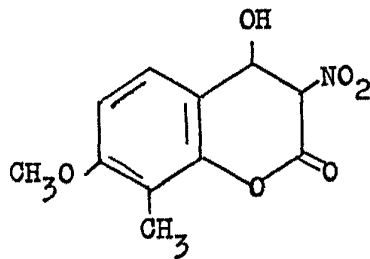
5



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | -1 |
| 100 | 0 | 8 |
| 25 | 60 | 19 |
| 100 | 60 | 22 |

Ejemplo 18.

10

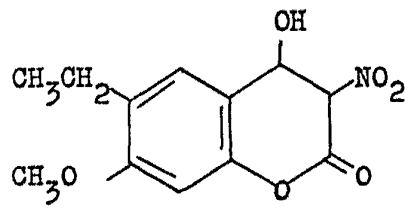


| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 78 |
| 100 | 0 | 57 |
| 25 | 30 | 32 |
| 100 | 30 | 38 |

15

Ejemplo 19.

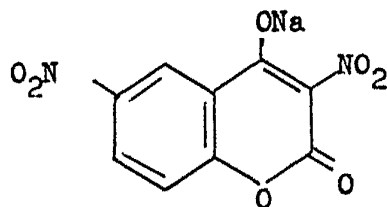
20



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 47 |
| 100 | 0 | 76 |
| 25 | 30 | 38 |
| 50 | 30 | 31 |

Ejemplo 20.

25



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 13 |
| 100 | 0 | 18 |
| 25 | 60 | 58 |
| 100 | 60 | 55 |

20

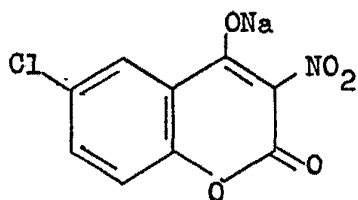


1976

1

Ejemplo 21. Dosis (mg/kg) Tiempo (mins) % de Inhibición de la respuesta de ACP

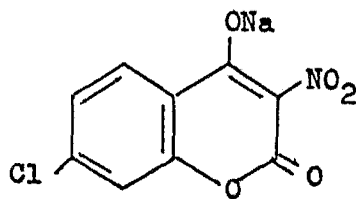
5



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | -3 |
| 100 | 0 | 11 |
| 25 | 60 | 36 |
| 100 | 60 | 54 |

Ejemplo 22.

10

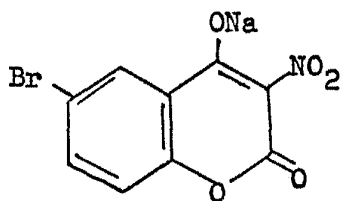


| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 12 |
| 100 | 0 | 13 |
| 25 | 60 | 17 |
| 100 | 60 | 39 |

15

Ejemplo 23.

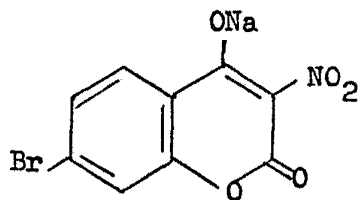
20



| | | |
|-----|----|-----|
| 25 | 0 | -30 |
| 100 | 0 | -14 |
| 25 | 60 | 34 |
| 100 | 60 | 40 |

Ejemplo 24.

25



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 0 | 9 |
| 100 | 0 | 54 |
| 25 | 60 | 21 |
| 100 | 60 | 28 |

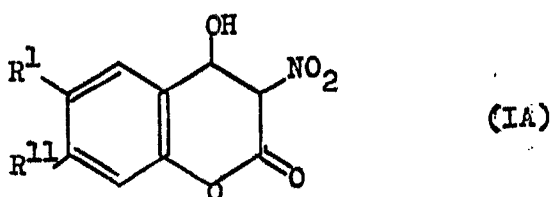
30



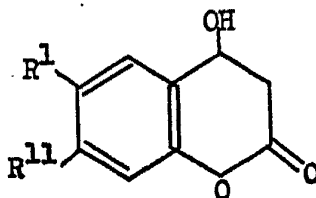
1 En resumen, la Patente de Invención que se soli
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nue-
vas 3-nitrocumarinas de fórmula (IA) o una sal farmacéutica
mente aceptable del mismo



15 donde R¹ es hidrógeno o metilo, etilo, n-propilo, metoxilo,
etoxilo o n-propioxilo y R¹¹ es metilo, etilo, n-propilo, -
metoxilo, etoxilo o n-propioxilo, que comprende la nitración
de un compuesto de fórmula (IIA):



25 en la que R¹ y R¹¹ son como se definieron al referirse a la
fórmula (IA) y la salificación del nitrocompuesto resultan-
te, si se desea.

30 2. Un procedimiento, según la reivindicación 1 -
donde la nitración se efectúa utilizando uno de los siguien-
tes agentes de nitración:

- (i) vapores nitrosos generados con ácido nítrico
concentrado y óxido de arsénico.
- (ii) ácido acético más ácido nítrico concentrado.
- (iii) ácido nítrico fumante en cloroformo.



1

(iv) ácido nítrico concentrado.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:

5

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 3-NITROCUMARINAS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 19 de abril 1.974

BERNARDO UNGRIA

P.D.

15

20

25

30