

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

| | | | | | | |
|----|----|----|-----------------------|----------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO | 326 | 10 | A1 |
| | | 21 | | | | |
| | | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 16.12.76 | | |

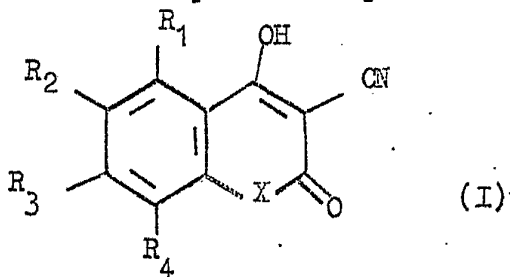
PATENTE DE INVENCION

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 30 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 19721/74 | 4.5.74 | Gran Bretaña |
| 48115/74 | 1.11.74 | " " |
| 47 FICHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | | 437.408 |
| 114 TITULO DE LA INVENCION | | |
| UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CUMARINA | | |
| 71 SOLICITANTE (S) | | |
| BEECHAM GROUP LIMITED | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| Beecham House, Great West Road, BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra GB | | |
| 72 INVENTOR (ES) | | |
| Frank Peter Doyle; Harry Smith; Harrie Christian Charles Cantello; Derek Richard Buckle, británicos, los cuales han cedido sus derechos a la Cía. solicitante. | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |
| D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU | | |

**POOR
QUALITY**

1 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas
y a nuevos compuestos que son útiles en la inhibición de los
efectos de ciertos tipos de reacciones antígeno-anticuerpo
y, por lo tanto, son valiosos en la profilaxis y tratamiento
5 de las enfermedades asociadas con las reacciones alérgicas
o inmunológicas, v.g. ciertos tipos de asma y fiebre del heno
y también en el tratamiento de la rinitis. La invención tam-
bién incluye métodos para la preparación de estos nuevos com-
puestos.

10 Hemos descubierto que los compuestos de fórmula (I):



15 y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃ y
R₄ son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o de halógeno
o un grupo alquilo o alcoxi o dos cualesquiera de los grupos
R₁, R₂, R₃ y R₄, tomados junto con los átomos de carbono a los
20 que están enlazados, completan un anillo carbocíclico susti-
tuído o no sustituido y X representa un enlace o un átomo de
oxígeno, presentan una actividad útil en los mamíferos ya que
inhiben los efectos de ciertos tipos de reacciones antígeno-
anticuerpo. Sin embargo, el estudio bibliográfico ha revelado
25 que no todos los compuestos de fórmula (I) son nuevos.

1 A continuación indicamos los dos compuestos de fórmula (I) que hemos encontrado en la bibliografía, junto con la referencia bibliográfica apropiada:

2-cianoindan-1,3-diona¹

5 3-ciano-4-hidroxicumarina²

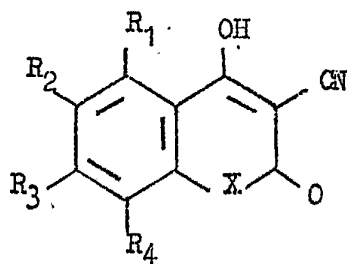
Referencia

1. Zh. Org. Khim, 9, 1307 (1973).

2. Gazz. Chim. Ital (1968), 98, 1488 (Chem. Abs., 70, 96547).

10 Aunque los compuestos anteriores están citados en la bibliografía, no les ha sido adscrita ninguna forma de actividad biológica útil. Asimismo, tampoco se encuentra en la bibliografía ninguna sugerencia de la probabilidad de que estos compuestos posean alguna forma de actividad biológica útil y en particular el descubrimiento de que poseen actividad anti-
15 alérgica no ha sido previsto en modo alguno.

Por consiguiente, en su aspecto más amplio, esta invención proporciona una composición farmacéutica que posee actividad antialérgica, que comprende un compuesto de fórmula (I):



(I)

1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R_1 ,
2 R_2 , R_3 y R_4 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o
3 de halógeno o un grupo alquilo o alcoxi o bien dos cuales-
4 quiera de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , tomados junto con los
5 átomos de carbono a los que están enlazados, completan un
6 anillo carbocíclico sustituido o no sustituido y X represen-
7 ta un enlace o un átomo de oxígeno, junto con uno o más vehí-
8 culos farmacéuticamente aceptables.

9 Adecuadamente, los grupos alquilo y alcoxi contienen
10 de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos
11 de carbono. Son ejemplos de los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que
12 pueden estar presentes en los compuestos de fórmula (I) los
13 átomos de hidrógeno, flúor, cloro, bromo y yodo y los grupos
14 metilo, etilo; n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo,
15 terc-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi,
16 sec-butoxi y terc-butoxi. Además, los grupos R_1 y R_2 , R_2 y
17 R_3 o R_3 y R_4 unidos entre sí y junto con los átomos de carbo-
18 no a los que están enlazados pueden formar un anillo fusiona-
19 do de fenilo, 1,2-ciclopentileno o 1,2-ciclohexenileno que
20 puede contener uno o más de los sustituyentes antes citados.

21 Preferiblemente, los grupos R_1 y R_4 son cada uno de
22 ellos átomos de hidrógeno y uno o los dos grupos R_2 y R_3 son
23 grupos metilo, etilo, n-propilo, metoxi, etoxi o n-propoxi.

24 Los ejemplos de sales adecuadas de los compuestos de
25 fórmula (I) incluyen las sales de metales alcalinos, especial-

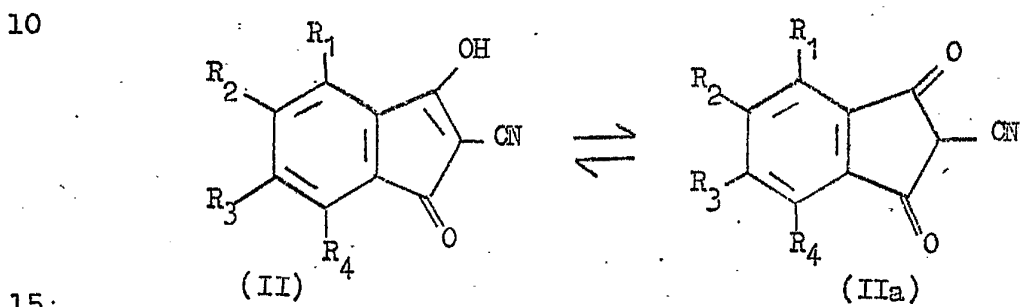
1 mente de sodio y potasio y las sales de metales alcalino-té-
rreos, como las sales de aluminio y magnesio, así como las
sales con bases orgánicas como aminas o compuestos amínicos.

5 Los compuestos adecuados que pueden ser incorporados
a las composiciones de esta invención son los siguientes:

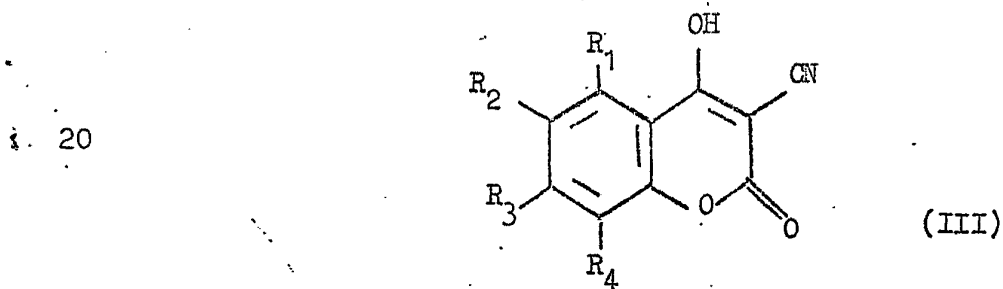
2-ciano-indan-1,3-diona,
2-ciano-5-metil-indan-1,3-diona,
2-ciano-5,6-dimetil-indan-1,3-diona,
2-ciano-4-metil-indan-1,3-diona,
10 2-ciano-4-metoxi-indan-1,3-diona,
5,6-benzo-2-ciano-indan-1,3-diona,
5-cloro-2-ciano-indan-1,3-diona,
2-ciano-5,6-dietil-indan-1,3-diona,
3-ciano-4-hidroxicumarina,
15 3-ciano-6-etil-4-hidroxi-7-metil-cumarina,
monohidrato de 3-ciano-6,7-dimetil-4-hidroxicumarina,
3-ciano-6,7-dietil-4-hidroxicumarina,
3-ciano-4-hidroxi-6-metil-cumarina,
3-ciano-4-hidroxi-7-metil-cumarina,
20 3-ciano-7-etil-4-hidroxicumarina,
monohidrato de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxicumarina,
3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-2H-nafto [2,3-b]pirano,
3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2H-nafto [2,3-b]pirano,
monohidrato de 3-ciano-4-hidroxi-8-metilcumarina,
25 3-ciano-4-hidroxi-6-metiloxicumarina,

1 monohidrato de 3-ciano-7,8-dimetil-3-hidroxycumarina,

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en varias formas tautoméricas y se sobreentiende que siempre que en esta memoria nos refiramos a los compuestos de fórmula (I) quedan incluidas sus formas tautoméricas. Las formas tautoméricas predominantes de un compuesto particular de fórmula (I) dependen de la naturaleza del sustituyente X. Cuando X representa un enlace, los tautómeros predominantes son:



Cuando X representa un átomo de oxígeno, los tautómeros predominantes son:



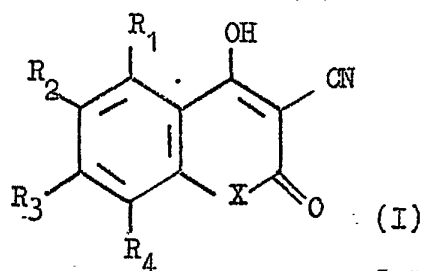
Las composiciones de esta invención están adaptadas para su administración a los seres humanos y pueden presen-

1 tarse en forma de polvo microfino para insuflación, v.g.
una toma por la nariz o en cápsulas de gelatina dura. En
este caso, las partículas de compuesto activo adecuadamen-
te tienen unos diámetros inferiores a 50 micras, preferible-
5 mente inferiores a 10 micras. Las composiciones pueden pre-
sentarse con un vehículo líquido estéril para inyección.
Los compuestos de fórmula (I) que son activos cuando se ad-
ministran por vía oral, pueden ser formulados en forma de
jarabes, tabletas, cápsulas, píldoras y similares. Preferi-
blemente las composiciones se encuentran en forma de dosis
10 unitaria o una forma en la que el paciente puede administrar-
se a sí mismo una sola dosis. Por ejemplo, cuando la compo-
sición está en forma de tableta, píldora o cápsula, una dosis
unitaria adecuada puede contener de 1 a 500 mg de ingredien-
15 te activo. Si se desea, puede incorporarse a las composicio-
nes de esta invención una pequeña cantidad de un compuesto
broncodilatador tal como isoprenalina, tanto para inhibir
la respuesta de tos si la composición es insuflada como pa-
ra proporcionar un alivio inmediato durante un ataque de
20 asma. La dosis efectiva de compuesto (I) depende del compues-
to particular empleado pero, en general, es del orden de 0,1
mg/kg/día a 100 mg/kg/día.

25 La naturaleza exacta del vehículo farmacéutico em-
pleado en las composiciones de esta invención no es importan-
te. Puede seguirse la práctica farmacéutica habitual.

1 Como es común, las composiciones habitualmente van
acompañadas de directrices escritas o impresas para uso en
el tratamiento médico de que se trate, en este caso como
agente antialérgico para la profilaxis o para el tratamien-
5 to, por ejemplo, del asma, fiebre del heno o rinitis.

En un segundo aspecto, esta invención proporciona
nuevos compuestos de fórmula (I):



15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde
R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno
o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi o bien dos cualesquiera
de los grupos R₁, R₂, R₃ y R₄, tomados junto con los átomos
de carbono a los que están enlazados, completan un anillo
carbocíclico sustituido o no sustituido y X representa un
20 enlace o un átomo de oxígeno, con la condición de que los
grupos R₁, R₂, R₃ y R₄ no son todos átomos de hidrógeno.

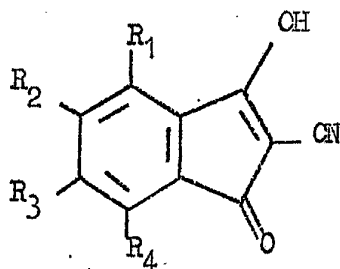
Las identidades y los valores preferidos de los grupos
R₁, R₂, R₃ y R₄ ya han sido descritos en relación con las
composiciones farmacéuticas de la invención y aquí son aplicables
25 las mismas observaciones.

El método de preparación de los nuevos compuestos de

1 esta invención depende de la naturaleza del sustituyente X
en la fórmula (I).

Cuando X representa un enlace, los nuevos compues-
tos responden a la fórmula (II):

5

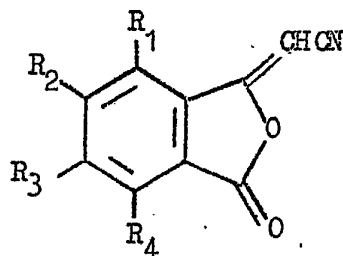


(II)

10

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃
y R₄ son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I),
a excepción de que R₁, R₂, R₃ y R₄ no pueden ser todos áto-
mos de hidrógeno. Estos compuestos pueden ser preparados ha-
ciendo reaccionar una 3-cianometilfenftalida apropiadamente
sustituída de fórmula (V):

15



(V)

20

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos al hacer referencia
a la fórmula (II), con una base y después, si se desea, con-
vertir el compuesto así formado de fórmula (II) en una sal
del mismo.

25

Hemos encontrado que las bases más adecuadas para

1 esta reacción son las de fórmula MOR^1 , donde M es un ion me-
tálico alcalino o alcalino-térreo y R^1 es el resto orgánico
de un alcohol de cadena lineal que contiene de 1 a 4 átomos
de carbono. Son ejemplos de estas bases el metóxido sódico
5 y el etóxido sódico. Sin embargo, pueden emplearse otras ba-
ses, incluidas las bases terciarias como piridina, picolina
y trialkuilaminas como la trietilamina.

La elección del disolvente para esta reacción depende
de la base empleada. Por ejemplo, cuando la base es un alcóxi-
do como el definido anteriormente, entonces un disolvente ade-
cuado es el alcohol correspondiente. Análogamente, cuando la
base utilizada es una base terciaria, entonces esa misma base
puede constituir el disolvente de la reacción o alternativamen-
te puede utilizarse un disolvente inerte tal como un éter di-
alquílico inferior, dioxano, tetrahidrofurano o dimetilsul-
15 fóxido.

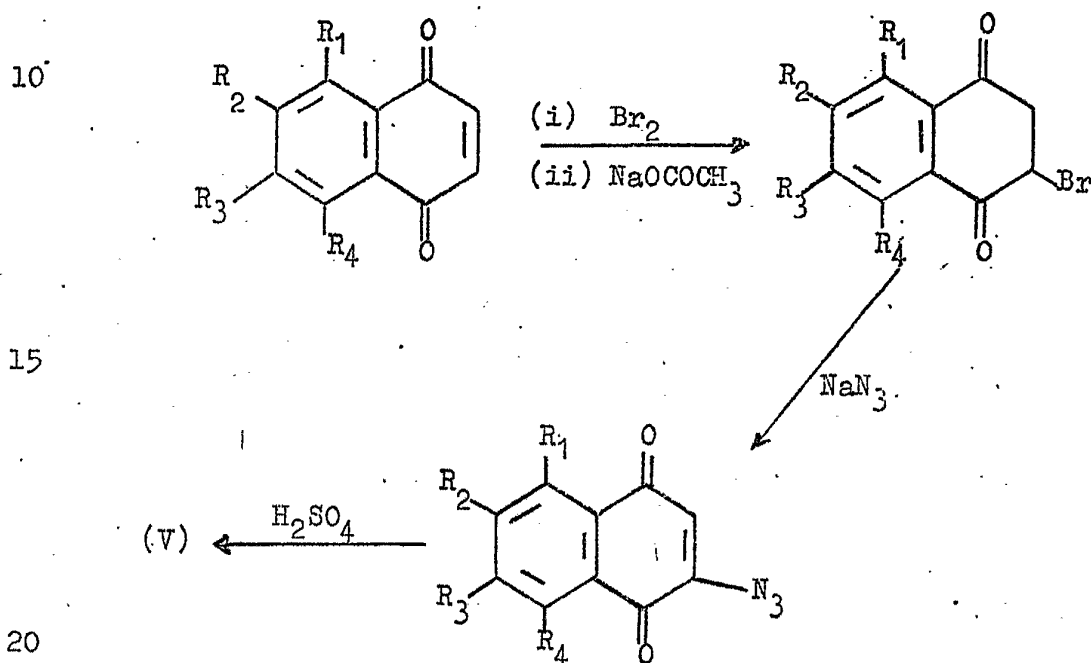
El compuesto conocido 2-cianoindan-1,3-diona (fórmu-
la (II) donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son todos átomos de hidrógeno)
también puede ser preparado por este procedimiento, empleando
20 los intermediarios no sustituidos correspondientes.

Los compuestos de fórmula (V), a su vez, pueden ser
preparados tratando un anhídrido ftálico adecuadamente susti-
tuido con ácido cianoacético en presencia de una base, como
piridina, como activante. Hay que observar que, cuando el anhi-
25 drido está sustituido asimétricamente en el anillo fenílico,

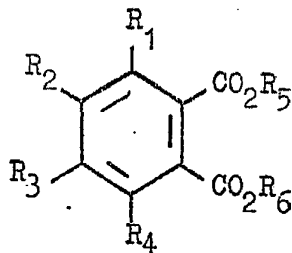
1 entonces esta reacción da lugar a las cianometilftalidas iso-
2 méricas de fórmula (V). Sin embargo, estos isómeros solamente
3 forman un compuesto de fórmula (II) por tratamiento con una
4 base.

5 Los intermediarios de fórmula (V) también pueden ser
6 preparados por la vía indicada en el esquema I (véase H.W.
7 Moore, Chem. Soc. Reviews, 2, 41.5 (1973)).

8 ESQUEMA I



Un método alternativo de preparación de los compues-
tos de fórmula (II) donde X representa un enlace, es la reac-
ción de un compuesto de fórmula (IX):

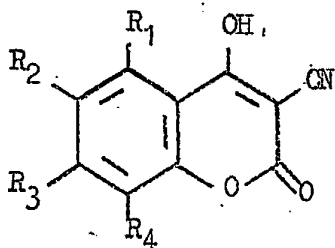


(IX)

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I) y R₅ y R₆ son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un grupo alquilo, con acetonitrilo en presencia de una base y después, si se desea, convertir el compuesto así formado de fórmula (II) en una sal del mismo.

Las bases adecuadas para esta reacción son las bases fuertes como las sales de metales alcalinos o metales alcalino-térreos de los alcoholes alifáticos, especialmente los que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metóxido sódico y etóxido sódico.

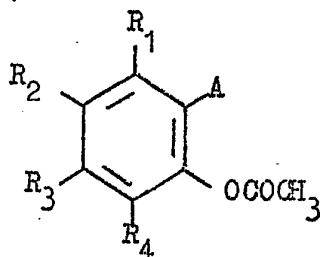
Cuando X representa un átomo de oxígeno, los nuevos compuestos responden a la fórmula (III):



(III)

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos al hacer referencia a la fórmula (I), a excepción de que R₁, R₂, R₃ y R₄ no pueden ser todos áto-

1 mos de hidrógeno. Estos compuestos pueden ser preparados ha-
ciendo reaccionar un derivado bencénico adecuadamente susti-
tuído de fórmula (VI):



(VI)

10 donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son los definidos al hacer referencia
a la fórmula (II) y A representa un grupo carbonilo activa-
do, con un carbanión de fórmula NC-CH-R, donde R representa
un grupo éster carboxílico y después, si se desea, convertir
el compuesto así formado de fórmula (III) en una sal del
mismo.

15 El carbanión NC-CH-R puede ser preparado por reacción
del compuesto NC-CH₂-R² con una base. Las bases adecuadas pa-
ra esta abstracción del protón son el etóxido sódico y el hi-
druro sódico.

20 El grupo A representa un derivado carbonílico activa-
do y estos grupos incluyen los de fórmula -CO.B, donde B es
un átomo de cloro o bromo o el resto de un anhídrido mixto.
Preferiblemente, B representa un átomo de cloro.

25 La naturaleza del grupo éster carboxílico R no es
crítica para el éxito de la reacción pero hemos encontrado
que son especialmente adecuados los ésteres alquílicos donde

1 el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, como
el éster etílico.

5 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un
disolvente inerte anhidro. Los disolventes adecuados son los
éteres dialquílicos inferiores como éter dietílico, dioxano,
tetrahidrofurano y dimetilsulfóxido.

10 El compuesto conocido 3-ciano-4-hidroxicumarina (fór-
mula (III) donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son todos átomos de hidró-
geno) puede también ser preparado por este procedimiento.
En este caso, se emplea como material de partida un compues-
to no sustituido de fórmula (VI).

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación y las
propiedades de varios compuestos de fórmula (I).

EJEMPLO 1

15 a) 3-Cianometilfenalida

Una mezcla finamente pulverizada de 34 g (0,23 moles)
de anhídrido ftálico y 22 g (0,26 moles) de ácido cianoacé-
tico se disuelve en 28 ml de piridina seca y la mezcla se agi-
ta durante 6 horas a 60-70°C. Después de enfriar durante la
20 noche, el sólido oscuro se trata con 800 ml de agua y se lle-
va a pH 4-5 con ácido clorhídrico. El sólido amarillo resul-
tante se separa por filtración, se lava bien con agua y se
recristaliza en ácido acético glacial, p.f. 178-180°C (bibl.
25 p.f. 195°C).

1 b) 2-Ciano-indan-1,3-diona

Se añaden 6,0 g (0,035 moles) de 3-cianometilenftalida a una solución de 0,8 g de sodio en 35 ml de metanol y la solución roja se calienta a reflujo durante 20 minutos. Enfriando y acidulando con un tercio de su volumen de ácido clorhídrico concentrado, se separa la indandiona en forma de copioso sólido amarillo, p.f. 204-207°C (desc.) (bibl.: p.f. 201-202°C).

EJEMPLO 2

10 a) 3-Cianometilen-5 o 6-metilftalida

Se disuelven 37,2 g (0,23 moles) de anhídrido 4-metilftálico y 22 g (0,26 moles) de ácido cianoacético pulverizados en 28 ml de piridina seca y la mezcla se agita a 60-70°C durante 6 horas.

15 Después de enfriar y verter sobre 800 ml de agua, la masa se lleva a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado, la ftalida oleosa se separa por filtración y se recrystaliza en ácido acético glacial en forma de sólido de color ante, p.f. 151-152°C. (Encontrado: C, 71,19; H, 4,08; N, 7,49; $C_{11}H_7NO_2$ requiere: C, 71,35; H, 3,81; N, 7,56 %).

20 b) 2-Ciano-5-metilindan-1,3-diona

25 A una solución de 0,62 g de sodio en 27 ml de metanol se añaden 5,0 g de la mezcla de 5 y 6-metilcianometilenftalidas (0,027 moles) del Ejemplo 2a. Después de calentar a reflujo la solución roja resultante durante 20 minutos, se

1 enfría y se trata con un tercio de su volumen de ácido clor-
hídrico concentrado. La diona amarilla precipitada se separa
por filtración y se recristaliza en agua; ácido clorhídrico,
p.f. 176-178°C. (Encontrado: C, 60,50; H, 4,20; N, 6,39;
5 $C_{11}H_7NO_2 \cdot 2H_2O$ requiere: C, 59,73; H, 5,01; N, 6,33 %).

EJEMPLO 3

a) 2-Bromo-6,7-dimetilnafto-1,4-quinona

Una solución de 20,0 g (0,107 moles) de 6,7-dimetil-
nafto-1,4-quinona en 250 ml de ácido acético glacial se agita
10 durante la adición gota a gota de 5,6 ml (17,2 g, 0,107 mo-
les) de bromo en 10 ml de ácido acético a 15°C y se continúa
agitando a esta temperatura durante 2 horas más. Se añaden
20 g de acetato sódico anhidro y la mezcla se agita a 100°C
durante hora y media, después de un periodo inicial de media
15 hora a la temperatura ambiente; se enfría, se vierte en 2,5
litros de agua y el producto bromado amarillo se separa por
filtración. Tiene un punto de fusión (etanol, cloroformo) de
156-159°C. (Encontrado: C, 53,47; H, 3,39; Br, 30,23; $C_{12}H_9BrO_2$
requiere: C, 54,36; H, 3,42; Br, 30,14 %).

b) 2-Azido-6,7-dimetilnafto-1,4-quinona

Una solución acuosa de 4,4 g (0,068 moles) de azida
sódica se añade de una sola vez a una suspensión a reflujo de
13,8 g (0,052 moles) de 2-bromo-6,7-dimetilnafto-1,4-quinona
en 130 ml de etanol y la solución roja resultante se calienta
25 a reflujo durante 2 minutos más. Después de enfriar en hielo,

1 se separa la azida precipitada, se lava bien con agua y se
recristaliza en metanol para dar un sólido rojo anaranjado,
p.f. 116-119°C (desc.).

c) 3-Cianometilen-5,6-dimetilftalida

5 A 30 ml de ácido sulfúrico concentrado y frío (0-5°C),
fuertemente agitado, se añaden 2,0 g de 2-azido-6,7-dimetil-
nafto-1,4-quinona en pequeñas porciones (10 mg), a lo largo
de hora y media y la solución roja se agita durante 10 minu-
tos más a 3°C hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno.
10 Se vierte sobre 400 g de agua de hielo con lo que se separa
la ftalida en forma de sólido blanquecino. Después de recrís-
talizar en etanol en presencia de carbón activo, el sólido
blanco tiene un punto de fusión de 165-181°C (mezcla de isó-
meros E y Z). (Encontrado: C, 72,10; H, 4,77; N, 6,91;
15 $C_{12}H_9NO_2$ requiere: C, 72,35; H, 4,55; N, 7,03 %).

d) 2-Ciano-5,6-dimetilindan-1,3-diona

Se calienta a reflujo durante 20 minutos una solu-
ción de 2,0 g de 3-cianometilen-5,6-dimetilftalida en 0,23 g
de sodio en 10 ml de metanol, se enfría y se acidula con 50
20 ml de ácido clorhídrico 5N. Mediante tres extracciones del
precipitado sólido con 3000 ml de agua caliente cada vez, se-
guido de acidulación de los extractos con 300 ml de ácido clor
hídrico concentrado, se obtiene la ciano-indandiona en forma
de sólido naranja amarillento, p.f. 209-210°C (desc.). (En-
25 contrado: C, 69,61; H, 5,14; N, 6,71; $C_{12}H_9NO_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ requiere:

1 C, 69,22; H, 4,84; N, 6,72 %).

EJEMPLO 4

a) 3-Cianometilen-4 y 7-metilftalida

5 Por un procedimiento similar al indicado en el Ejemplo 3, se contrae el anillo de 6,4 g de 2-azido-5-metilnafto-1,4-quinona para formar una mezcla de las 4 y 7-metil-3-cianometilenftalidas, p.f. (EtOH) mal definido. (Encontrado: C, 71,40; H, 4,09; N, 7,42; $C_{11}H_7NO_2$ requiere: C, 71,35; H, 3,81; N, 7,56 %).

10 b) 2-Ciano-4-metilindan-1,3-diona

Se calienta a reflujo 2,1 g de la mezcla de ftalidas preparada en el Ejemplo 4. (a) con una solución de 0,25 g de sodio en 11 ml de metanol, durante 20 minutos y se trata como se ha descrito para dar el compuesto del título en forma de sólido amarillo; p.f. (agua, ácido clorhídrico): 188-190°C (desc.). (Encontrado: C, 70,77; H, 4,14; N, 7,18; $C_{11}H_7NO_2$ requiere: C, 71,35; H, 3,81; N, 7,56 %).

EJEMPLO 5

2-Ciano-4-metoxiindan-1,3-diona

20 Se agita a 100°C, durante 6 horas, una mezcla de 18,1 g (0,0845 moles) de 3-metoxiftalato de dimetilo, 8,7 g (0,212 moles) de acetonitrilo y 9,1 g (0,17 moles) de metóxido sódico, añadiendo al cabo de una hora otros 10 ml del nitrilo. Después de enfriar y diluir con éter seco, el sólido
25 amarillo precipitado se separa por filtración, se disuelve en

1 una cantidad mínima de agua y se reprecipita con ácido clor-
hídrico para dar un sólido amarillo anaranjado, p.f. 186-
189°C (desc.). (Encontrado: C, 60,22; H, 4,10; N, 6,15;
5 $C_{11}H_7NO_3 \cdot H_2O$ requiere: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39 %).

EJEMPLO 6

5,6-Benzo-2-cianoindan-1,3-diona

Empleando el procedimiento indicado en el Ejemplo 5,
se convierten 24,4 g (0,1 moles) de naftalen-2,3-dicarboxila-
to de dimetilo en el compuesto del título, p.f. (agua, ácido
10 clorhídrico): 264-265°C (desc.). (Encontrado: C, 70,02; H,
3,93; N, 5,60; $C_{14}H_7NO_2 \cdot H_2O$ requiere: C, 70,29; H, 3,79; N,
5,85 %).

EJEMPLO 7

5-Cloro-2-cianoindan-1,3-diona

15 Se condensan 28,3 g (0,13 moles) de 4-clorofталato
de dimetilo con 13,0 g (0,345 moles) de acetonitrilo, en pre-
sencia de 13,75 g (0,25 moles) de metóxido sódico, como se ha
descrito en el Ejemplo 5, para dar la 2-ciano-indandiona, p.f.
20 (benceno): 162-170°C (desc.). (Encontrado: C, 58,49; H, 1,98;
N, 6,79; Cl, 16,79; $C_{10}H_4ClNO_2$ requiere: C, 58,41; H, 1,96;
N, 6,81; Cl, 17,25 %).

EJEMPLO 8

a) 6,7-Dietil-1-tetralona

25 El ácido 3-(3',4'-dietilbenzoil)propiónico (p.f. 93°C),
preparado por acilación de 1,2-dietilbenceno con anhídrido

1 succínico, se reduce catalíticamente a ácido 4-(3',4'-dietil-
fenil)butanoico (p.e. 143-147°C/0,7 mm). Se calientan a 80°C,
agitando durante 30 minutos, 59 g (0,27 moles) de este ácido
5 y 450 g de ácido polifosfórico al 85 %, se enfría y se vier-
te sobre un litro de agua de hielo. El producto oleoso se ex-
trae con éter, se lava con agua, con solución saturada de bi-
carbonato sódico y con agua y se seca sobre sulfato magnésico.

Por evaporación se obtiene un aceite que, por destila-
ción, da 48,30 g (89 %) de tetralona, p.e. 118-122°C/0,7 mm.
10 (Encontrado: C, 82,95; H, 9,21; C₁₄H₁₈O requiere: C, 83,12;
H, 8,97 %).

Alternativamente, el ácido 4-(3',4'-dietilfenil)buta-
noico (23,3 g, 0,106 moles) puede ser ciclado agitándolo a
100°C con 115 ml de ácido sulfúrico al 80 % durante hora y
15 media. Después de diluir, extraer con éter y destilar, se ob-
tienen 15,83 g (74 %) de la tetralona.

b) 6,7-Dietil-2-hidroxi-1,4-naftoquinona

Se saturan con oxígeno 2 litros de una solución 1M
de terc-butóxido potásico en terc-butanol seco y se añaden
20 48 g (0,24 moles) de 6,7-dietil-1-tetralona. La mezcla se
agita a la temperatura ambiente hasta que se han absorbido
dos equivalentes de oxígeno y entonces la solución roja se
enfria y se acidula con ácido clorhídrico concentrado. Des-
pués de separar la mayor parte del terc-butanol a vacío, el
25 residuo se reparte entre agua y cloroformo y la fase orgánica

1 se extrae con solución saturada de bicarbonato sódico. Acidu-
l
2 lando los extractos en bicarbonato se obtienen 34,60 g (63%)
de la naftoquinona en forma de sólido amarillo anaranjado.
Por recristalización en etanol acuoso en presencia de carbón
5 activo se obtiene un producto cristalino amarillo de p.f.
105-109°C. (Encontrado: C, 70,45; H, 6,10; $C_{14}H_{14}O_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ re-
quiere: C, 70,28; H, 6,32 %).

c) 2-Cloro-6,7-dietil-1,4-naftoquinona

10 Se calienta a reflujo durante 12 horas una solución
de 22 g (0,096 moles) de 6,7-dietil-2-hidroxi-1,4-naftoquino-
na en 250 ml de cloruro de tionilo y el disolvente se separa
a vacío. Por evaporación repetida con benceno seco se obtiene
un sólido naranja que después de recristalizar en etanol en
15 presencia de carbón activo pesa 18,04 g (76 %) y tiene un
punto de fusión de 90-92°C. (Encontrado: C, 67,21; H, 5,39;
Cl, 14,21; $C_{14}H_{13}ClO_2$ requiere: C, 67,61; H, 5,27; Cl,
14,26 %).

d) 2-Azido-6,7-dietil-1,4-naftoquinona

20 Una solución acuosa de 6,15 g (0,095 moles) de azida
sódica se añade de una sola vez a una solución agitada y a
reflujo de 18,0 g (0,073 moles) de 2-cloro-6,7-dietil-1,4-naf-
toquinona en 180 ml de etanol y la mezcla se calienta a refluj
o durante dos minutos más. Se enfría la solución roja y el
25 sólido naranja se separa por filtración y se lava con etanol
frío y luego con agua. Después de seco, el producto pesa

1 13,87 g (75 %) y tiene un punto de fusión de 73-76°C (desc.).
Por recristalización en etanol se obtienen largas agujas na-
ranja de p.f. 74-76°C (desc.). (Encontrado: C, 65,64; H, 5,27;
N, 16,66; $C_{14}H_{13}N_3O_2$ requiere: C, 65,87; H, 5,13; N, 16,46 %).

5 e) 3-Cianometilen-5,6-dietilftalida

Se añaden poco a poco 6,0 g (0,024 moles) de 2-azido-
6,7-dietil-1,4-naftoquinona sobre 100 ml de ácido sulfúrico
concentrado y frío (0-5°C), con agitación, a lo largo de 2 ho-
ras y la solución roja se agita a esta temperatura hasta que
ya no se observa desprendimiento de nitrógeno (alrededor de
10 15 minutos). Los productos de estas dos reacciones efectuadas
simultáneamente se vierten sobre 1200 ml de agua de hielo y
el sólido de color lila se separa por filtración y se lava
bien con agua. Por recristalización en etanol en presencia de
15 20 25 carbón activo se obtienen 5,00 g del compuesto del título
(47 %) en forma de sólido blanquecino con un punto de fusión
de 147-158°C. Mediante una nueva recristalización se obtiene
una muestra blanca de p.f. 159-168°C que, por RMN, resulta
ser una mezcla de los isómeros E y Z. (Encontrado: C, 73,70;
H, 5,95; N, 5,94; $C_{14}H_{13}NO_2$ requiere: C, 73,99; H, 5,77;
N, 6,16 %).

f) 2-Ciano-5,6-dietilindan-1,3-diona

Se calienta a reflujo durante 20 minutos una mezcla
de 4,7 g (0,021 moles) de 3-cianometilen-5,6-dietilftalida y
25 metóxido sódico metanólico (obtenido a partir de 0,48 g de

1 sodio y 21 ml de metanol), se enfría y la solución roja se
vierte sobre 100 ml de ácido clorhídrico 5N. El sólido ama-
rillo precipitado se separa por filtración y se seca a vacío
sobre $P_2O_5/NaOH$ para dar 3,711 g (79 %) de un material de
5 p.f. 172-173^oC (desc.). (Encontrado: C, 73,60; H, 5,94; N,
6,13; $C_{14}H_{13}NO_2$ requiere: C, 73,99; H, 5,77; N, 6,16 %).

EJEMPLO 9

3-Ciano-4-hidroxicumarina

Se añaden lentamente 13,45 g de cloruro de 2-acetoxi-
10 benzofilo en 100 ml de éter seco a una suspensión agitada y
a reflujo de la sal sódica del cianoacetato de etilo (obteni-
da a partir de 21,98 g de cianoacetato de etilo y 7,82 g de
una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite mineral)
en 300 ml de éter seco. Se continúa refluendo durante 18 ho-
15 ras, se enfría la mezcla y se vierte en 700 ml de agua que con-
tienen 20 ml de hidróxido sódico 10N. Se separa la fase alcali-
lina, se lava una vez con éter, se acidula con ácido clorhídri-
co 12N frío y se filtra. Por recristalización en agua/ácido
clorhídrico, empleando carbón activo decolorante, se obtiene
20 la 3-ciano-4-hidroxicumarina, p.f. 267-269^o (desc.). (Encon-
trado: C, 64,28; H, 2,90, N, 7,07. $C_{10}H_5NO_3$ requiere: C, 64,18;
H, 2,69; N, 7,48).

25

EJEMPLO 10

3-Ciano-6-etil-4-hidroxi-7-metilcumarina

a) Acido 5-etil-4-metilsalicílico

Se calienta a 175°C, durante 4 horas, bajo una presión de dióxido de carbono de 1300 psi (91 kg/cm²), una mezcla de 31,51 g de 4-etil-3-metilfenol y 91,25 g de carbonato potásico anhidro. Los productos de reacción enfriados se disuelven en 2 litros de agua. Por acidulación con ácido clorhídrico, filtración y recristalización del sólido en etanol/agua se obtiene el ácido 5-etil-4-metilsalicílico, p.f. 152,5-154°C. (Encontrado: C, 66,55; H, 6,71; C₁₀H₁₂O₃ requiere: C, 66,65; H, 6,71).

b) Acido 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoico

Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla de 15,00 g de ácido 5-etil-4-metilsalicílico, 80 ml de anhídrido acético y 80 ml de ácido acético, se vierte en 1 litro de agua y se deja en reposo durante la noche. El sólido formado se separa por filtración y se recristaliza en benceno para dar ácido 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoico, p.f. 132-134°C. (Encontrado: C, 64,71; H, 6,46; C₁₂H₁₄O₄ requiere: C, 64,85; H, 6,35).

c) Cloruro de 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoilo

Se calienta a reflujo durante 6 horas una mezcla de 11,10 g de ácido 2-acetoxi-5-etil-4-metilbenzoico y 20 ml de cloruro de tionilo en 100 ml de benceno seco, se enfría

1 y se separan los disolventes a vacío. El cloruro de 2-aceto-
toxi-5-etil-4-metilbenzoilo crudo se obtiene en forma líquida
y se emplea lo más rápidamente posible en la siguiente
etapa de la síntesis sin purificarlo más.

5 d) 3-Ciano-6-etil-4-hidroxi-7-metilcumarina

Se añaden lentamente 11,5 g de cloruro de 2-acetoxi-
5-etil-4-metilbenzoilo en 75 ml de éter seco a una suspensión
agitada y a reflujo de la sal sódica de cianoacetato de etilo
lo (preparada a partir de 14,97 g de cianoacetato de etilo y
10 5,00 g de una suspensión al 60 % de hidruro sódico en aceite
mineral) en 275 ml de éter seco. Se continúa refluendo duran-
te 18 horas, se enfría la mezcla y se vierte en 500 ml de agua
que contienen 30 ml de hidróxido sódico 2,5N. Se separa la
fase alcalina; se lava tres veces con éter, se acidula con
15 ácido clorhídrico 12N y se filtra. Por recristalización en
etanol/ácido clorhídrico diluido se obtiene 3-ciano-6-etil-
4-hidroxi-7-metilcumarina, p.f. 224-226°C. (Encontrado: C,
68,22; H, 5,01; N, 5,64; $C_{13}H_{11}NO_3$ requiere: C, 68,11; H, 4,84;
N, 6,11).

20

EJEMPLO 11

Monohidrato de 3-ciano-6,7-dimetil-4-hidroxycumarina

Se prepara el monohidrato de 3-ciano-6,7-dimetil-4-hi-
droxicumarina, p.f. (etanol/ácido clorhídrico diluido): 262-
264°C (encontrado: C, 62,09; H, 4,83; N, 5,62; $C_{12}H_9NO_3 \cdot H_2O$
25 requiere: C, 61,80; H, 4,75; N, 6,01) a partir de 3,4-dime-

1 tilfenol a través del ácido 4,5-dimetilsalicílico (p.f. 204-
205°C), ácido 2-acetoxi-4,5-dimetilbenzoico (p.f. 128-130°)
y cloruro de acetoxi-4,5-dimetilbenzoílo, por un procedimien-
to análogo al descrito en el Ejemplo 10.

5

EJEMPLO 12

3-Ciano-6,7-dietil-4-hidroxycumarina

10

Se prepara 3-ciano-6,7-dietil-4-hidroxycumarina p.f.
(etanol/HCl diluído y después CHCl₃/éter de petróleo): 198-
200°, (encontrado: C, 68,76; H, 5,33; N, 5,68; C₁₄H₁₃NO₃ re-
quiere: C, 69,12; H, 5,39; N, 5,76) a partir de 3,4-dietil-
fenol a través de ácido 4,5-dietilsalicílico (p.f. 126-
128,5°), ácido 2-acetoxi-4,5-dietilbenzoico (p.f. 127-129°)
y cloruro de 2-acetoxi-4,5-dietilbenzoílo, por un procedimien-
to análogo al descrito en el Ejemplo 10.

15

EJEMPLO 13

3-Ciano-4-hidroxi-6-metilcumarina

20

Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-6-metilcumarina, p.f.
(etanol/HCl diluído): 238-241° (encontrado: 65,32; H, 3,80;
N, 6,98; C₁₁H₇NO₃ requiere: C, 65,57; H, 3,51; N, 6,96) a
partir de 4-metilfenol a través de ácido 5-metilsalicílico
(p.f. 147-149°), ácido 2-acetoxi-5-metilbenzoico p.f. 142-
144°) y cloruro de 2-acetoxi-5-metilbenzoílo, por un proce-
dimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

25

1

EJEMPLO 14

3-Ciano-4-hidroxi-7-metilcumarina

5

Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-7-metilcumarina, p.f. (etanol/HCl diluido): 261-264°, (encontrado: C, 65,15; H, 3,86; N, 6,39; $C_{11}H_7O_3$ requiere: C, 65,67; H, 3,51; N, 6,96) a partir de ácido 4-metilsalicílico a través de ácido 2-acetoxi-4-metilbenzoico (p.f. 132-133°C) y cloruro de 2-acetoxi-4-metilbenzoilo (p.e. 120-122°/1,5 mm), por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

10

EJEMPLO 15

3-Ciano-7-etil-4-hidroxycumarina

15

Se prepara 3-ciano-7-etil-4-hidroxycumarina, p.f. (etanol/HCl diluido): 211-215°, (encontrado: C, 66,60; H, 4,55; N, 6,05; $C_{12}H_9NO_3$ requiere: C, 66,97; H, 4,22; N, 6,51) a partir de 3-etilfenol a través de ácido 4-etilsalicílico (p.f. 122,5-125,5°), ácido 2-acetoxi-4-etilbenzoico (p.f. 84-87°C) y cloruro de 2-acetoxi-4-etilbenzoilo, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

20

EJEMPLO 16

Monohidrato de 3-ciano-7-etiloxi-4-hidroxycumarina

25

Se prepara monohidrato de 3-ciano-7-etiloxi-4-hidroxycumarina, p.f. (etanol/HCl diluido): 224-225°, (encontrado: C, 57,97; H, 4,50; N, 5,44; $C_{12}H_9NO_4 \cdot H_2O$ requiere: C, 57,83; H, 4,45; N, 5,62) a partir de ácido 4-etiloxisalicílico a través de ácido 2-acetoxi-4-etiloxibenzoico (p.f.

1 122-124°) y cloruro de 2-acetoxi-4-etiloxibenzoílo, por un
procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 17

3-Ciano-4-hidroxi-2-oxo-2H-nafto[2,3-b]pirano

5 Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-2H-nafto[2,3-b]pi-
rano, p.e. (etanol/HCl diluído): 297-299°, (encontrado:
C, 70,50; H, 3,17; N, 5,60; $C_{14}H_7NO_3$ requiere: C, 70,89; H,
2,97; N, 5,90) a partir de ácido 3-hidroxi-2-naftoico a tra-
vés de ácido 3-acetoxi-2-naftoico (p.f. 182-185°) y cloruro
10 de 3-acetoxi-2-naftoílo (p.f. 88-89°), por un procedimiento
análogo al descrito en el Ejemplo 10.

EJEMPLO 18

3-Ciano-4-hidroxi-2-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2H-nafto[2,3-b]pi-
rano

15 Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-
2H-nafto[2,3-b]pirano, p.f. (etanol/HCl diluído): 265-267°,
(encontrado: C, 69,44; H, 4,90; N, 5,39; $C_{14}H_{11}NO_3$ requiere:
C, 69,70; H, 4,60; N, 5,81) a partir de 5,6,7,8-tetrahidro-
2-naftol a través de ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naf-
20 toico, p.f. 180-182°), ácido 3-acetoxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-
naftoico (p.f. 149-150°) y cloruro de 3-acetoxi-5,6,7,8-tetra-
hidro-2-naftoílo, por un procedimiento análogo al descrito
en el Ejemplo 10.

25

1
EJEMPLO 19

Monohidrato de 3-ciano-4-hidroxi-8-metilcumarina

5 Se prepara monohidrato de 3-ciano-4-hidroxi-8-metilcumarina, p.f. (etanol acuoso/HCl diluido): 211-214°, (encontrado: C, 60,04; H, 4,26; N, 5,91; $C_{11}H_7NO_3 \cdot H_2O$ requiere: C, 60,28; H, 4,14; N, 6,39) a partir de ácido 3-metilsalicílico a través de ácido 2-acetoxi-3-metilbenzoico (p.f. 115-117°) y cloruro de 2-acetoxi-3-metilbenzoílo, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

10 EJEMPLO 20

3-Ciano-4-hidroxi-6-metiloxicumarina

15 Se prepara 3-ciano-4-hidroxi-6-metiloxicumarina, p.f. (agua/HCl diluido): 249-253° (desc.), (encontrado: C, 59,67; H, 3,22; N, 6,41; $C_{11}H_7NO_4$ requiere: C, 60,83; H, 3,25; N, 6,45) a partir de ácido 5-metiloxisalicílico a través de ácido 2-acetoxi-5-metiloxibenzoico (p.f. 156-158°) y cloruro de 2-acetoxi-5-metilóxibenzoílo, por un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

20 EJEMPLO 21

Monohidrato de 3-ciano-7,8-dimetil-3-hidroxicumarina

25 Se prepara monohidrato de 3-ciano-7,8-dimetil-4-hidroxicumarina, p.f. (etanol/éter de petróleo): 255-256°, (encontrado: C, 62,04; H, 4,80; N, 6,04; $C_{12}H_9NO_3 \cdot H_2O$ requiere: C, 61,79; H, 4,76; N, 6,01) a partir de 2,3-dimetilfenol a través de ácido 3,4-dimetilsalicílico (p.f. 192-

1 193°), ácido 2-acetoxi-3,4-dimetilbenzoico (p.f. 142-144°)
y cloruro de 2-acetoxi-3,4-dimetilbenzoilo, por un procedi-
miento análogo al descrito en el Ejemplo 10.

DATOS BIOLÓGICOS

5 Los compuestos preparados en los ejemplos anterio-
res se sometieron al ensayo de anafilaxis cutánea pasiva en
ratas (ensayo ACP), descrito a continuación. Se administra-
ron en forma de sus sales sódicas, ya fuera en solución regu-
ladora de fosfato a pH 7,2 (para las sales solubles) o como
10 suspensión en metilcelulosa al 1 % (para las sales insolubles).

(i) Por un método similar al empleado por Mota (I. Mo-
ta, Immunology, 1964, 7, 681), se cría en ratas un suero con-
teniendo anticuerpo homocitotrópico termolábil.

15 Unas ratas macho Wistar de 250-300 g de inyectan in-
traperitonealmente con 0,5 ml de vacuna de Bordetella pertussis
(conteniendo 4×10^{10} organismos muertos por mililitro) y sub-
cutáneamente con 0,5 ml de una emulsión de 100 mg de ovoalbú-
mina en 2 ml de solución salina y 3 ml de coadyuvante de Freund
20 incompleto. Las ratas son sangradas por punción cardiaca al
cabo de 18 días, se reúne la sangre, se separan sus componentes
y el suero se almacena a -20°C , descongelándolo solo antes de
ser utilizado.

25 (ii) El ensayo ACP es similar al descrito por Ovary
y Bier (A. Ovary y O.E. Bier, Prod. Soc. Exp. Biol. Med. 1952,
81, 584) y Goose y Blair (J. Goose y A.M.J.N. Blair, Immunology

1 1969, 16, 769).

5 En puntos distintos de la superficie dorsal afeitada de unas ratas macho Wistar de 250-350 g, se inyectan intradérmicamente 0,1 ml de cada una de las seis diluciones seriadas dos veces del suero en solución salina al 0,9 %. Setenta y dos horas más tarde los animales son atacados por inyección intravenosa de 0,3 ml de ovoalbúmina al 1 % mezclados con 0,1 ml de una solución al 5 % del colorante azul cielo pontamina, ambos en solución salina isotónica regulada a pH 7,2 con regulador de Sorenson (P.B.S.). Las ratas son sacrificadas al
10 cabo de 20 minutos y se mide el diámetro de los cardenales azules en los puntos de inyección del anticuerpo. La dilución inicial del suero es ajustada de manera que, después del ataque, no haya respuesta en el centro de inyección de máxima
15 dilución y se produzca una respuesta máxima en las dos o tres diluciones más bajas. Típicamente se emplean seis diluciones seriadas dos veces del suero 1/4 a 1/128.

20 En los compuestos se determina su capacidad para reducir el diámetro de los cardenales en los puntos de inyección de las diluciones de anticuerpo que han dado una respuesta inferior a la máxima en todos los controles. Se administraron a las ratas unas cantidades determinadas de los compuestos por inyección subcutánea, en la región de la nuca, de una solución del compuesto en P.B.S. o de una suspensión en metilcelulosa
25 al 1 %, administrando cada una de las cantidades a un grupo

1 experimental de 6 animales en un momento dado antes del ata-
que intravenoso con ovoalbúmina. Los diámetros de los carden-
ales azules que se desarrollaron en el grupo experimental
5 de animales se compararon con los de un grupo de control de
6 animales tratados de la misma manera que el grupo experi-
mental, pero que había recibido una inyección subcutánea
equivalente del mismo volumen del vehículo líquido pero sin
contener el compuesto sometido a ensayo.

$$\% \text{ de inhibición del ACP} = 100 \left(1 - \frac{a}{b}\right)$$

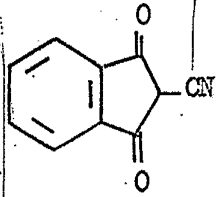
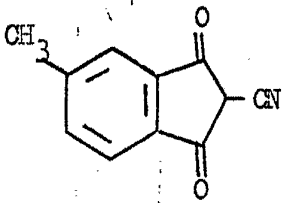
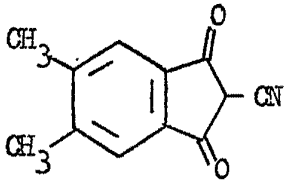
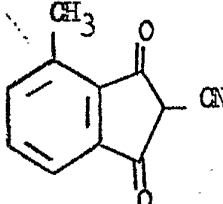
10 a = Media de la suma de los diámetros de los cardenales produ-
cidos en el grupo experimental de animales en aquellos pun-
tos de inyección del anticuerpo en los que todos los anima-
les del grupo de control presentaban una respuesta inferior
a la máxima.

15 b = Media de la suma de los diámetros de los cardenales produ-
cidos en el grupo de animales de control en aquellos pun-
tos de inyección del anticuerpo en los que todos los ani-
males del grupo daban una respuesta inferior a la máxima.

20 El método preferido de administración utiliza una so-
lución del compuesto de ensayo disuelto en solución reguladora
a pH 7,2 y neutralizado con bicarbonato sódico. Para los com-
puestos cuyas sales sódicas son insolubles, se aíslan las sa-
les por reacción del compuesto ciano libre con hidróxido só-
dico 2,5N y la sal sódica filtrada se lava con agua hasta que-
25 dar exenta de álcali. Las sales secas se administran después

1 en forma de suspensión en metilcelulosa al 1 %.

RESULTADOS BIOLÓGICOS

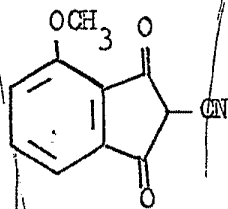
| | | <u>Dosis</u> | <u>Tiempo,</u> | <u>% de inhibi-</u> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------------------|
| | | <u>(mg/kg)</u> | <u>(minutos)</u> | <u>ción de la res</u> |
| | | | | <u>puesta ACP</u> |
| 5 | <u>Ejemplo 1</u> | 25 | 0 | 43 |
| |  | 100 | 0 | 64 |
| | | 25 | 30 | 8 |
| | | 100 | 30 | 16 |
| 10 | <u>Ejemplo 2</u> | 25 | 0 | 45 |
| |  | 100 | 0 | 76 |
| | | 25 | 30 | 15 |
| | | 100 | 30 | 35 |
| 15 | <u>Ejemplo 3</u> | 2,5 | 10 | 46 |
| |  | 5 | 10 | 56 |
| | | 10 | 10 | 77 |
| | | 20 | 10 | 92 |
| 20 | <u>Ejemplo 4</u> | 5 | 10 | 21 |
| |  | 10 | 10 | 25 |
| | | 20 | 10 | 75 |
| 25 | | 40 | 10 | 83 |

1

| Dosis (mg/kg) | Tiempo, (minutos) | % de inhibición de la respuesta ACP |
|---------------|-------------------|-------------------------------------|
|---------------|-------------------|-------------------------------------|

Ejemplo 5.

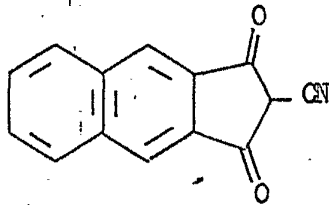
5



| | | |
|----|----|----|
| 5 | 10 | 28 |
| 10 | 10 | 16 |
| 20 | 10 | 57 |
| 40 | 10 | 81 |

Ejemplo 6

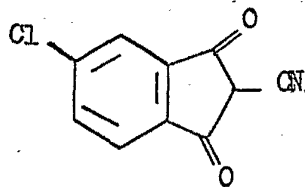
10



| | | |
|-----|----|----|
| 25 | 10 | 88 |
| 100 | 10 | 70 |
| 25 | 30 | 27 |
| 100 | 30 | 30 |

Ejemplo 7

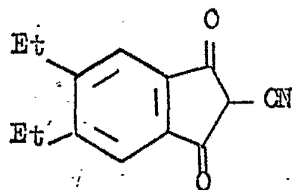
15



| | | |
|----|----|----|
| 10 | 10 | 33 |
| 25 | 10 | 76 |
| 10 | 30 | 21 |
| 25 | 30 | 15 |

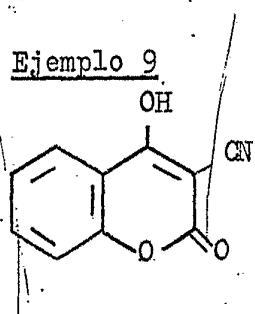
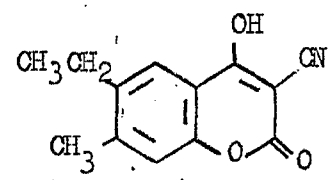
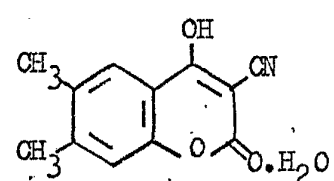
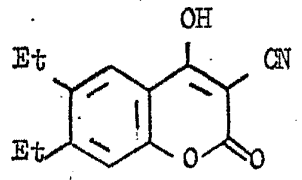
Ejemplo 8

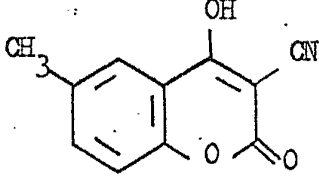
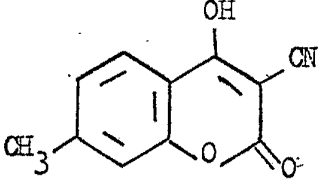
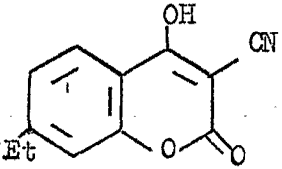
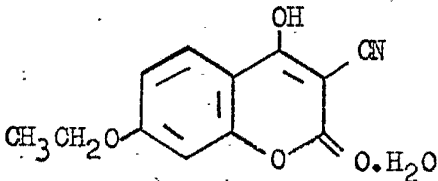
20

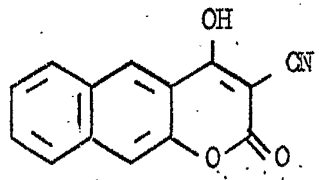
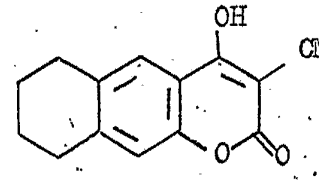
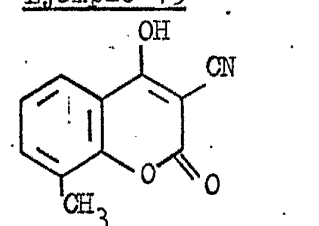
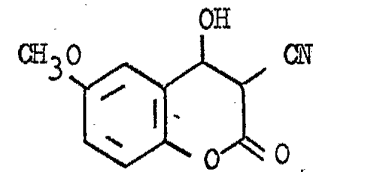


| | | |
|----|----|----|
| 5 | 10 | 74 |
| 10 | 10 | 90 |
| 20 | 10 | 78 |
| 40 | 10 | 64 |

25

| | | | Dosis (mg/kg) | Tiempo, (minutos) | % de inhi- bición de la respues- ta ACP |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|--------------------------------------------------|
| 1 | | | | | |
| | | <u>Ejemplo 9</u> | | | |
| 5 |  | | 25 | 0 | 64 |
| | | | 100 | 0 | 87 |
| | | | 25 | 30 | 30 |
| | | | 100 | 30 | 40 |
| | | <u>Ejemplo 10</u> | | | |
| 10 |  | | 10 | 10 | 71 |
| | | | 25 | 10 | 67 |
| | | | 10 | 30 | 24 |
| | | | 25 | 30 | 17 |
| | | <u>Ejemplo 11</u> | | | |
| 15 |  | | 25 | 0 | 51 |
| | | | 100 | 0 | 72 |
| | | | 25 | 30 | 16 |
| | | | 100 | 30 | 11 |
| | | <u>Ejemplo 12</u> | | | |
| 20 |  | | 2,5 | 10 | 64 |
| | | | 5 | 10 | 72 |
| | | | 10 | 10 | 68 |
| | | | 20 | 10 | 93 |
| 25 | | | | | |

| | | <u>Dosis</u> (mg/kg) | <u>Tiempo,</u> (minutos) | <u>% de inhi-</u> <u>bición de</u> <u>la respues-</u> <u>ta ACP</u> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | | | | |
| | <u>Ejemplo 13</u> | | | |
| 5 |  | 25 | 0 | 14 |
| | | 100 | 0 | 40 |
| | | 25 | 30 | 21 |
| | | 100 | 30 | 22 |
| | <u>Ejemplo 14</u> | | | |
| 10 |  | 25 | 0 | 45 |
| | | 100 | 0 | 74 |
| | | 25 | 30 | 14 |
| | | 100 | 30 | 18 |
| | <u>Ejemplo 15</u> | | | |
| 15 |  | 25 | 0 | 34 |
| | | 100 | 0 | 64 |
| | | 25 | 30 | 27 |
| | | 100 | 30 | 17 |
| | <u>Ejemplo 16</u> | | | |
| 20 |  | 5 | 10 | 59 |
| | | 10 | 10 | 71 |
| | | 20 | 10 | 86 |
| | | 40 | 10 | 73 |
| 25 | | | | |

| | | Dosis (mg/kg) | Tiempo, (minutos) | % de inhi- bición de la respues- ta ACP |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|--------------------------------------------------|
| 1 | | | | |
| | <u>Ejemplo 17</u> | | | |
| 5 |  | 25 | 0 | 9 |
| | | 100 | 0 | 15 |
| | | 25 | 60 | 23 |
| | | 100 | 60 | 18 |
| | <u>Ejemplo 18</u> | | | |
| 10 |  | 1 | 10 | 2 |
| | | 2 | 10 | 22 |
| | | 4 | 10 | 52 |
| | | 8 | 10 | 67 |
| | <u>Ejemplo 19</u> | | | |
| 15 |  | 25 | 0 | 48 |
| | | 100 | 0 | 67 |
| | | 25 | 30 | 23 |
| | | 100 | 30 | 35 |
| | <u>Ejemplo 20</u> | | | |
| 20 |  | 25 | 0 | 54 |
| | | 100 | 0 | 72 |
| | | 25 | 30 | 29 |
| | | 100 | 30 | 36 |

25

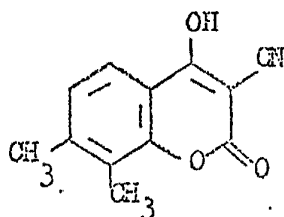
1.

% de inhi-
bición de
la respues-
ta ACP

Dosis
(mg/kg)

Tiempo,
(minutos)

Ejemplo 21



5

2,5

10

20

5

10

39

10

10

65

20

10

97

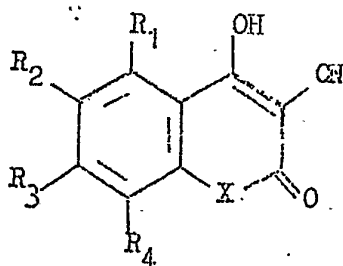
En resumen la patente de invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos de-
rivados de cumarina de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente
aceptables:

15



(I)

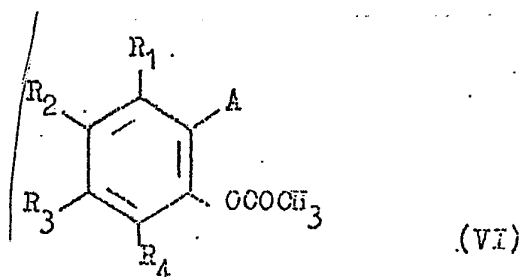
20

donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno
o halógeno o un grupo alquilo o alcoxi o bien dos cualesquiera de
los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , tomados junto con los átomos de carbo-
no a los que están enlazados, completan un anillo carbocíclico sus-
tituido o no sustituido y X representa un átomo de oxígeno, con la
condición de que los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 no son todos átomos de

25

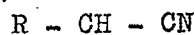
1 hidrógeno; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

5



donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son los definidos anteriormente y A representa un grupo carbonilo activado, con un carbanión de fórmula:

10



donde R representa un grupo éster carboxílico y después, si se desea, se convierte el producto así formado en una sal del mismo.

15

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la base empleada es una sal de un metal alcalino o alcalino-térreo de un alcohol alifático.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto seleccionado entre el grupo formado por:

20

3-ciano-4-hidroxicumarina,
3-ciano-6-etil-4-hidroxi-7-metil-cumarina,
monohidrato de 3-ciano-6,7-dimetil-4-hidroxicumarina,
3-ciano-6,7-dietil-4-hidroxicumarina,
3-ciano-4-hidroxi-6-metil-cumarina,
3-ciano-4-hidroxi-7-metil-cumarina

25

1 3-ciano-7-etil-4-hidroxicumarina,
monohidrato de 3-ciano-7-etoxi-4-hidroxicumarina,
3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-2H-nafto [2,3-b]pirano,
3-ciano-4-hidroxi-2-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-2H-nafto [2,3-b]pirano.
monohidrato de 3-ciano-4-hidroxi-8-metil-cumarina,
5 3-ciano-4-hidroxi-6-metiloxi-cumarina,
monohidrato de 3-ciano-7,8-dimetil-3-hidroxicumarina.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDI-
MIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE CUMARINA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de cuarenta páginas mecano-
grafiadas.

Madrid, 16 Diciembre de 1976

BERNARDO UNGREA
P.P.

15

20

25