

181647

310



181647

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de

SPOJENÉ FARMACEUTICKÉ ZÁVODY národní podnik - de nacionali-
dad checoslovaca - domiciliada en PRAGA (Checoslovaquia) Na
pořičí 28,

por:

" Procedimiento de obtención de un derivado del ácido ben-
zotetrónico "

====:oOo:====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

Es sabido que la metilen-bis-4-oxiumarina, ad-
ministrada al interior, permite reducir considerablemente



181647

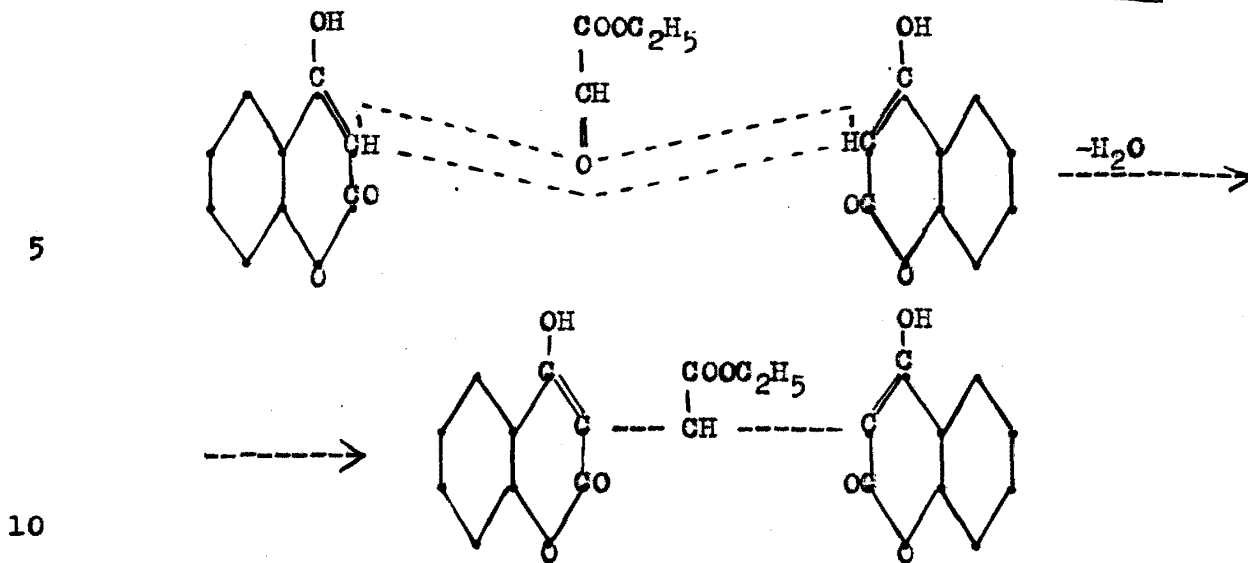
5 el índice de protrombina en la sangre. Con esto se disminuye la coagulabilidad hemática y se prolonga el tiempo de coagulación. En ensayos con animales se ha comprobado que la duración del efecto de este compuesto se prolonga mucho, de modo que, por ejemplo, después de una dosis de 5 mg/Kg. en conejos, el punto más bajo del descenso de protrombina se alcanza en un par de días, manteniéndose de dos a tres para volver a la normal hacia el sexto o séptimo día. Esta circunstancia es para la aplicación en clínica un grave inconveniente en muchos casos, pues no es posible interrumpir en su caso este estado, ya que incluso, por ejemplo, altas dosis de vitamina K no son capaces de producir una normalización del contenido en protrombina.

15 Sería ventajoso emplear con este fin una preparación de efectos relativamente más rápidos y que cesaran antes, pues así se tendría la posibilidad de interrumpir tales efectos cuando fuese necesario o mantenerlos mediante una reiteración de la dosis.

20 Se ha comprobado que es posible llegar a un nuevo cuerpo dotado de propiedades favorables en este sentido, condensando ácido benzotetrónico con un éster glioxílico. La condensación puede realizarse en presencia de disolventes, por ejemplo, en agua a la temperatura de ebullición. Calentando con potasa alcohólica el producto no se altera.

25 Suponiendo que se condensen dos moléculas de ácido benzotetrónico con una molécula, por ejemplo, de glioxilato de etilo, el producto final puede considerarse como éster etílico del ácido bis-oxicumarinilacético, según el siguiente esquema de reacción.

30



15

20

Al determinar el punto de fusión se observó un fenómeno interesante. El producto bruto funde a 172-174°C. Al recrystalizar en ácido acético diluido, el punto de fusión sigue lo mismo; pero cristalizando en metanol baja a 153-154°C. Este punto más bajo de fusión puede transformarse de nuevo en el más alto por recrystalización. El producto se comporta como ácido débil, y se disuelve en solución de bicarbonato y también en los álcalis, donde precipita de nuevo con ácido clorhídrico. Los dos productos de puntos de fusión distintos son químicamente idénticos; se trata de dos tautómeros, que recrystalizados en disolventes a propósito pueden transformarse uno en otro.

25

30

Ensayando con animales, el producto obtenido según el invento se conduce como sigue: Administrando al conejo por vía bucal 5 mg. por kilogramo de peso, se inicia al poco tiempo el descenso de protrombina en la sangre, y llega en dieciocho horas por término medio a su punto más bajo, variando el factor, en comparación con la sangre normal (medido según Quick) entre 20 y 30% del normal. Al cabo de unas treinta horas se restablece el nivel de protrombina.



El examen histológico de órganos no ha revelado alteraciones, salvo una detención de glucógeno en el tejido hepático. En especial, aún después de prolongada administración, no se observó lesión alguna de los capilares, como sucede con la metilen-bis-oxicumarina.

5

Ejemplo 1º.

Se condensan 32,4 g. de oxicumarina en solución acuosa con 8,8 g. de glioxilato de metilo. La substancia separada, después de recrystalizar en acetona, muestra un punto de fusión de 204°C.

10

Ejemplo 2º.

Se disuelven 7 g. de ácido benzotetrónico, a temperatura de ebullición, en 750 c.c. de agua, añadiendo a continuación 7 g. de glioxilato de etilo. Al poco tiempo se enturbia el líquido y se separa poco a poco un precipitado blanco de éster etílico del ácido bis-oxicumarinilacético. Este se filtra, y se deseca en el vacío. Pf. 172-174°C. Recrystalizado en metanol. Pf. 153-154°C.

15

El producto bruto se lixivia varias veces con bicarbonato sódico, se filtra la solución con carbón animal, se precipita con ácido clornítrico, y se recrystaliza en metanol. Pf. 153-154°C.

20

Ejemplo 3º.

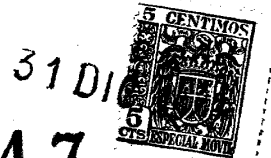
Se condensan 32,4 g. de oxicumarina en solución acuosa con 11,6 g. de glioxilato de propilo. La substancia separada, después de recrystalizar en acetona, funde a 141°C.

25

Ejemplo 4º.

Se condensan 32,4 g. de oxicumarina en solución acuosa con 11,6 g. de glioxilato de isopropilo. La substancia separada, después de recrystalizar en acetona, funde a 204-205°C.

30



181647

Ejemplo 5º.

Se condensan 32,4 g. de oxicumarina en solución acuosa con 13 g. de glioxilato de nutilo. La substancia separada, después de recrystalizar en acetona, tiene un punto de fusión de 154,5ºC.

5

Ejemplo 6º.

Se condensan 32,4 g. de oxicumarina con 13 g. de glioxilato de isobutilo. La substancia separada, recrystalizada en acetona, funde a 170-171ºC.

10

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

15

1.- Procedimiento de obtención de un derivado del ácido benzotetrónico, caracterizado por concentrar el ácido benzotetrónico con un éster del ácido glioxílico, mejor en presencia de un disolvente, purificando eventualmente el producto de condensación por disolución en álcalis y precipitación con ácidos, seguida de recrystalización.

20

2.- Procedimiento de obtención de un derivado del ácido benzotetrónico.

Esta memoria consta de cinco páginas, escritas por una sola cara.

BARCELONA, 31 DI 1944

P.A.