

P - 8.333.-

U.S. 142.936.--



1 AGO

194138

1 AGO. 1950

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

194138

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SPECIFIC PHARMACEUTICALS, INC., entidad norteamericana, establecida en 231 Fourth Avenue, Nueva York, N.Y., por:

" UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR DERIVADOS DE 3,5'-CARBOXIMETILENOBIS (4-HIDROXI-CUMARINA) ".-

El invento se refiere a un procedimiento de fabricar derivados de 3,5'-carboximetilenobis (4-hidroxi-cumarina) y en particular a un procedimiento de hacer anidas de esta combinación.- La combinación 3,5'-carboximetilenobis (4-hidroxi-cumarina) es bien conocida, como también lo es el procedimiento de fabricarla, que consiste, por ejemplo, en la con-



194138

densación de dos moléculas de 4-hidroxicumarina con una molécula de ácido glicólico (OCH.COOH).-

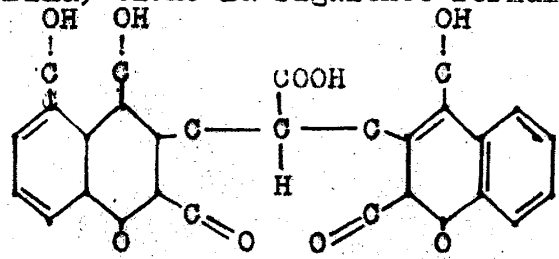
La lactona de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina) se ha descrito junto con el método de prepararla por la reacción de cloruro de tionilo con 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina).-

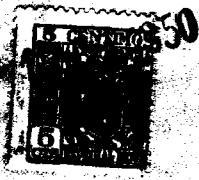
Según el invento, la lactona de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina) descrita, como material de partida, se hace reaccionar con una combinación amoniacal, tal como amoniaco o una amina, para formar las correspondientes amidas de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina).- También según el invento, la lactona se puede obtener ventajosamente haciendo reaccionar la combinación carboxi con un anhídrido ácido, tal como el acético.-

Otros detalles y particulares del invento se verán en el curso de la descripción de los ejemplos que siguen, en los cuales se hace referencia a las formas estructurales de las combinaciones utilizadas en el procedimiento y a los productos obtenidos por este procedimiento.-

EJEMPLO I.-

La combinación de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina) tiene la siguiente fórmula:





194138

Esta se convierte en la lactona por reacción con anhídrido acético.- Siguiendo este procedimiento, una mezcla de 0.2 grs. de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxycumarina) y 2 cm³ de ácido acético glacial, se calentó en reflujo.- Se añadieron luego a la solución 0.1 cm³ de anhídrido acético y se continuó calentando cinco minutos.- La mezcla caliente se filtró y el precipitado se lavó con etanol.- El rendimiento fué de 0.1 grs., con un punto de fusión de 305º C., con descomposición.-

EJEMPLO II.-

1.9 grs. de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxycumarina), 3.0 cm³ de ácido acético glacial y 1.0 cm³ de anhídrido acético se calentaron cuatro horas en el baño de maría hirviendo.- La mezcla se enfrió; filtró y lavó con ácido acético glacial, metanol y finalmente con éter.- El producto después de seco pesó 1.62 grs. y tenía un punto de fusión de 302º C., con descomposición.-

EJEMPLO III.-

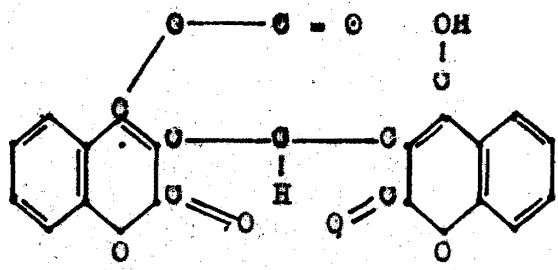
0.19 grs. de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxycumarina) y 0.06 cm³ de anhídrido acético se calentaron en un tubo cerrado durante cuatro horas a 110º C., El producto se lavó con acetona y luego con acetona caliente.- El rendimiento fué de 0.14 grs. con un punto de fusión de 398º C., con descomposición.-

El producto obtenido en los ejemplos 1º a 3º con el uso de anhídrido acético fué virtualmente el mismo en todos



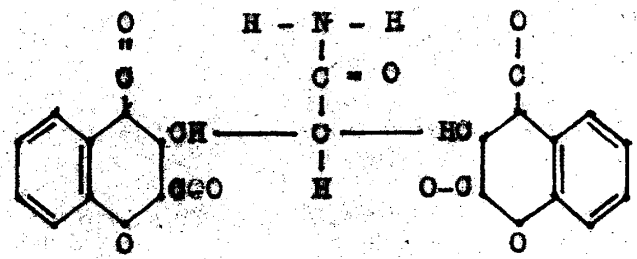
51

los casos, y tenía la siguiente fórmula: **194138**



EJEMPLO IV.-

Para preparar la amida simple, 1.8 grs. de la lactona preparada como se describe en los ejemplos I a III se disolvieron en 10 cm³ de amoníaco acuoso concentrado (28%).- La solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante cosa de una hora, y luego el producto se precipitó acidificando con ácido sulfúrico diluido, se lavó con agua y se secó.- El rendimiento fué de 1.8 grs. de material de punto de fusión de 205-2102 C., con descomposición.- Después de recristalizar de acetona el producto pesó 1,5 grs. y tenía un punto de fusión de 210-2152 C., con descomposición.- Se presume ser la amida simple de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina) de la siguiente fórmula

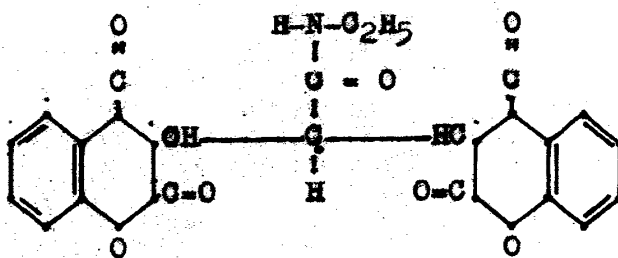


194138

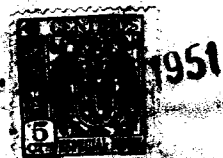
Esta amida puede prepararse usando una lactona formada por la reacción de cloruro de tionilo con la combinación carboxi, y el invento emplea la lactona como material de partida, cualquiera que sea su forma de fabricación.- La preparación de la lactona con el anhídrido tiene muchas ventajas en comparación con el cloruro de tionilo, y su preparación con el ~~anhídrido~~ no se había considerado posible hasta ahora.-

EJEMPLO V.-

La etilamida puede prepararse por el mismo procedimiento general arriba descrito, salvo que se usa etilamina en lugar de amoniaco.- Para preparar esta combinación la lactona se disuelve en una solución de etilamina en agua.- Después de dejar la mezcla en reposo una hora para que pueda tener lugar la reacción, el producto se precipita añadiendo ácido clorhídrico diluido hasta que la solución es fuertemente ácida al papel congo rojo.- El producto al recrystalizar, de acetona, se funde a 215-216º C., con descomposición, y se presume ser de la siguiente fórmula



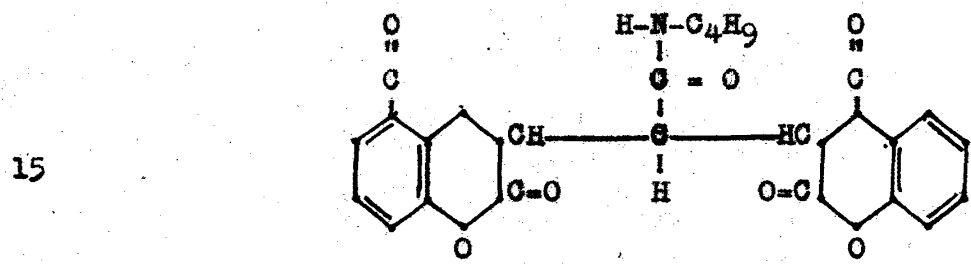
194138



Cuando el producto está finamente pulverizado se funde a 202-203º C., con descomposición.-

EJEMPLO VI.-

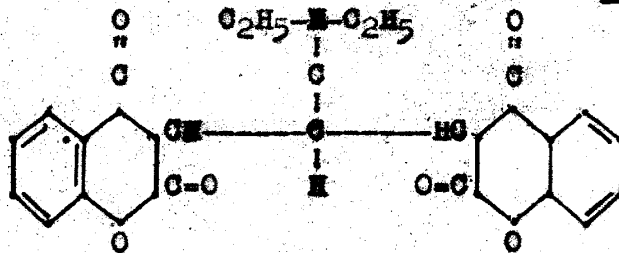
5 Siguiendo el mismo procedimiento general, se preparó la amida butílica correspondiente de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxycumarina) disolviendo 5 gramos de la lactona en una solución de 25 cm³ de butilamina y una cantidad igual de agua, y precipitando con ácido clorhídrico.- El producto tenía un
10 punto de fusión de 202º C., con descomposición y es de la siguiente fórmula:



EJEMPLO VII.-

20 Se preparó la amida dietilica correspondiente disolviendo 2.0 gramos de la lactona en una solución de 5 cm³ de dietilamina y una cantidad igual de agua y precipitando con ácido clorhídrico, con subsiguiente lavado con agua y recristalización de acetona.- El producto tenía un punto de fusión de 148º C., con descomposición, y su fórmula es la siguiente:

25



5

Otras amidas pueden prepararse por el procedimiento del invento utilizando las aminas correspondientes.-

Las amidas preparadas por los procedimientos anteriores son útiles como anticoagulantes para administración por vía bucal.- Efectúan un rápido descenso del nivel protrombínico de la sangre en cualquier medida deseada, según la dosis, y lo que es más importante, el indicio de la acción es muy rápido.- Estas amidas no ejercen tampoco un efecto retardado, y van acompañadas de una rápida normalización del nivel protrombínico cuando se suprime la droga.- Las amidas pueden compararse con la 3,3'-metilenebis (4-hidroxicumarina), cuya acción anticoagulante se ha investigado a fondo.- La comparación se ve en los siguientes cuadros

10
15

CUADRO I.-

20

(EJEMPLO IV)

Acción	AMIDA de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina.-	3,3'-metilenebis(4-hidroxicumarina).
Principio de acción	6 horas en la mayoría de los casos, pero nunca más de 9 horas.	24 - 48 horas

25



194138

Acción máxima (pico)	15 horas	3 - 15 días
Vuelta al valor inicial	36 horas después	2 - 10 días des-
	de la toma	pues de la toma.

C U A D R O II.-

Porcentaje de tiempo protrombínico normal.

24 horas | 48 horas | 72 horas | 96 horas |

(EJEMPLOS V y VIII)

Etilámda de 3,3'-car-				
boximetilenebis (4-hi-				
droxicumarina).	20%	60%	90%	95%
3,3'-metilenebis				
(4-hidroxycumarina)	40%	10%	5%	5%

La acción anterior es representativa de las otras amidas aquí descritas.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 7 de Febrero de 1.950, bajo el número 142.936, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.-

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los si-

MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL

194138

siguientes:

1º.- Un procedimiento de manufacturar amidas de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina) caracterizado porque la lactona de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina) se hace reaccionar con una combinación amoniaca.-

2º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual la combustión amoniaca es amoniaco.-

3º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 1º, en el cual la combinación amoniaca es una amina.-

4º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 3º, en el cual la amina es etilamina.-

5º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 4º, en el cual la lactona se prepara haciendo reaccionar 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxicumarina) con un anhídrido ácido.-

6º.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 5º, en el cual el anhídrido ácido es anhídrido acético.-

7º.- Un procedimiento de preparar derivados de 3,3'-carboximetilenebis (4-hidroxi-cumarina).-

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

La presente memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid

1 AGO. 1950
P. A.

Alberto de Elzabura

For. Poder