

P - 8.655.-

Spofe 7.508.-



195950

195950

27 DIC. 1950

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 SPOFA, United Pharmaceutical Works, National Corporation, entidad Checoeslovaca, establecida en Husinecká 11, Praga, Checoeslovaquia, por:

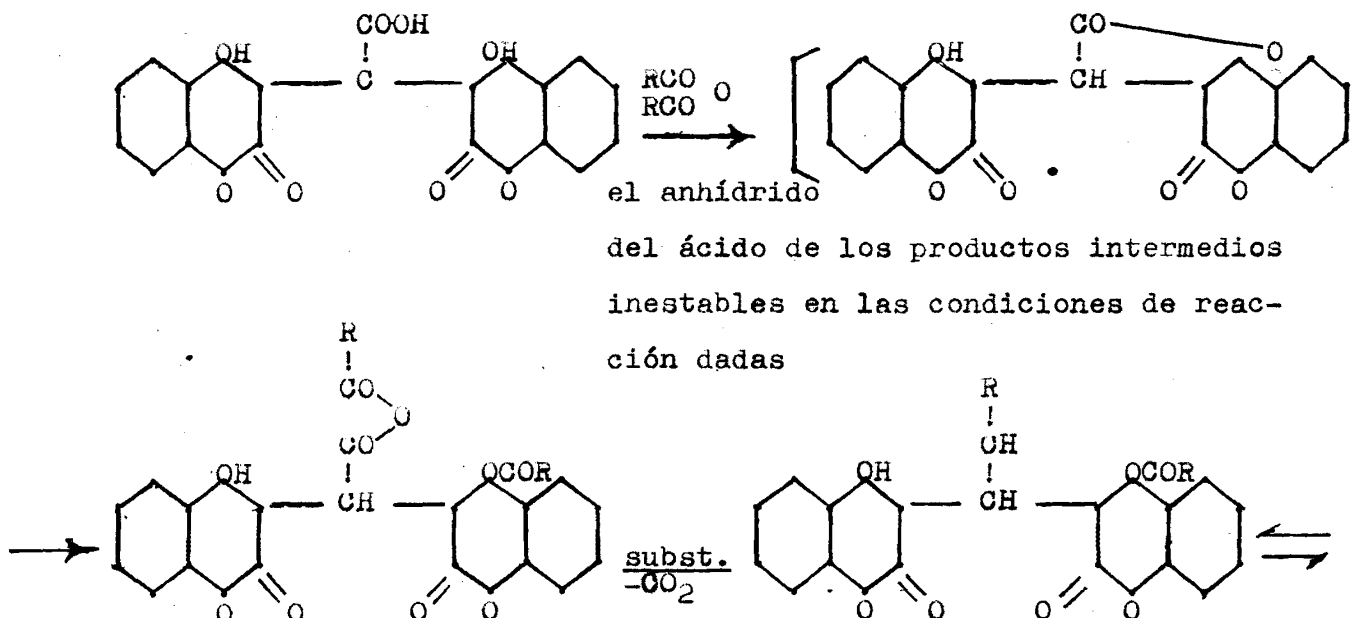
" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA CUMARINA QUE EJERCEN UNA ACCION BIOLOGICA ".-

5 Se conocen derivados de la cumarina de efecto anti-coagulante. Incluso si tales derivados activos no acusan una gran diferencia en cuanto a su acción fisiológica, los derivados de la cumarina se distinguen entre sí cuantitativamente por la intensidad de su efecto, por la velocidad de la entrada en acción, por la duración de esta última y por su extin-



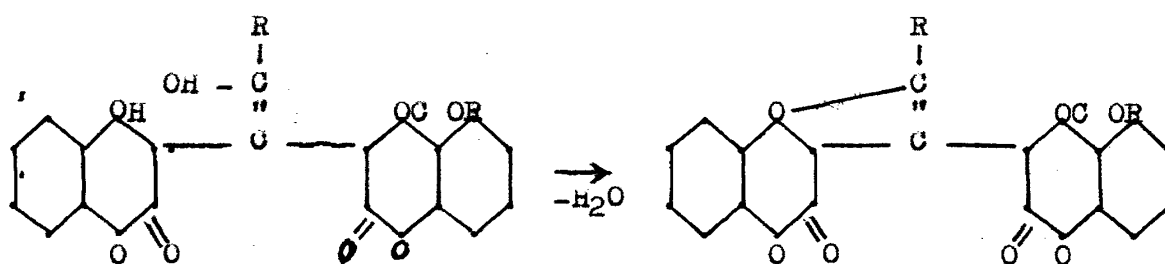
ción. Sin embargo, hasta ahora no se ha conseguido establecer las relaciones entre la composición química de los derivados de la cumarina y su acción, tanto desde el punto de vista de la cantidad como del de la calidad. Por esta razón ha ocasionado gran sorpresa la comprobación del hecho de que sustancias del tipo de las 3-3/cumarino 3.4 : 3.2/-5-alcilfuranil-4/-4/oxicumarinas acusan una acción anticoagulante, la cual, con relación a la acción de otras sustancias anticoagulantes, comienza a obrar pronto y deja de obrar pronto, propiedad que es muy conveniente para el empleo clínico. Estas sustancias no se han descrito hasta ahora en la literatura, y tampoco se conocía la manera de prepararlas.-

Ahora bien: se ha comprobado que los derivados de la cumarina del tipo arriba mencionado pueden prepararse según el esquema siguiente:





1 95950



R = Alcilo, arilo

10 y esto haciendo actuar sobre el ácido bis-4-oxycumarinilacético, y en su caso sobre el producto de su anhidrización preparado con arreglo a la solicitud de Patente nº 189.580, anhídridos de los ácidos alifáticos, con preferencia de los ácidos alifáticos que tienen un número de átomos de carbono inferior a 5, por ejemplo, el ácido acético, el ácido propiónico etc.-

15 Como es evidente por el esquema de la reacción, la mencionada reacción de los anhídridos de los ácidos alifáticos con el ácido bis-4-oxycumarinilacético, en su caso con el producto de su anhidrización preparado con arreglo a la solicitud de Patente nº 189.580, se efectúa en forma de la anhidrización y de la descarboxilación y simultáneamente en forma de una
20 sustitución intramolecular y de una anhidrización repetida formándose de modo transitorio toda una serie de los productos intermedios correspondientes inestables. Pero finalmente, según lo expone el invento y en condiciones de reacción dadas, se obtiene un producto estable acilado que se puede desacilar
25 muy fácilmente por saponificación, y que ofrece un medio anti-coagulante muy activo, caracterizado porque entra pronto en acción y esta acción se extingue con igual prontitud.-

27



1 95950

E J E M P L O S . -

19) Se introducen 10 gr. del ácido bis-4-oxicumarinilacético en 40 cm³ del anhídrido del ácido acético y se hierve la mezcla durante dos horas. Luego se deja enfriar y se airea el producto cristalino obtenido. El rendimiento se eleva a unos 10 g. de 3-/cumarino/3.4 : 3.2/-5-metilfuranil-4/-4-acetoxicumarina de punto de ebullición de 252º C.-

2º) Se introducen 10 g. del producto de su anhidrización preparado según la solicitud de patente 189.580, del ácido bis-4-oxicumarinilacético en 40 cm³ del anhídrido del ácido acético, y se hierve durante dos horas. Después de enfriar se airea el producto cristalino. El rendimiento se eleva a unos 10 g. de 3/ cumarino/3.4 : 3.2/-5 metilfuranil-1-4/-4-acetoxicumarina, de punto de ebullición de 252º C.-

3º) Se hierve un g. del ácido bis-4-oxicumarinilacético con 4 cm³ del anhídrido del ácido propiónico. Después de enfriar se obtiene un producto cristalino de 3-/cumarino-3.4 : 3.2/-5-etilfuranil 4/-4-propioniloxicumarina de punto de ebullición de 217º C.-

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, con fecha 31 de Diciembre de 1.949, bajo el número P. 2.835 - 49, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto - Ley sobre Propiedad Industrial.-

o o o O o o o



1950

1 95950

- 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 siguientes:

5

10.- Un procedimiento para preparar derivados de la cumarina que ejercen una acción biológica, caracterizado porque se hace actuar anhídridos de los ácidos alifáticos sobre el ácido bis-4-oxicumarinilacético, y en su caso sobre el producto de su anhídridización, preparado según la solicitud de Patente nº 189.580

10

20.- Un procedimiento según se reivindica en el punto 10, caracterizado porque se utiliza el anhídrido de los ácidos alifáticos que tienen en la cadena un número de carbonos inferior a 5.-

15

30.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 10 y 20, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido propiónico.-

20

40.- Un procedimiento según se reivindica en los puntos 10 a 30, caracterizado porque se utiliza el anhídrido del ácido acético.-

50.- Un procedimiento para preparar derivados de la cumarina que ejercen una acción biológica.-

27 1950



1 95950

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

La anterior Memoria consta de cinco hojas y la presente escritas a máquina por una sola de sus caras.-

Madrid, 27 DIC. 1950

P. A.

Alberto de Elzaburu

Por Poder.