

9435.
P. =
SPOFA 7507.



12 NOV 1951

200424

12 NOV. 1951

200424

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar a nombre de
Reunies,
SPOFA, Usines Pharmaceutiques/ Entreprise Nationale (en che-
co SPOFA spojene farmaceuticke zavodi Narodni podnik) enti-
dad checoeslovaca, establecida en Praga, Checoeslovaquia,

1er. CERTIFICADO DE ADICION

por: "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRIN-
CIPAL" Número 191.609, expedida el 10 de Febrero de
1950, por: "Un procedimiento de preparar derivados
de la cumarina con efecto biológico".

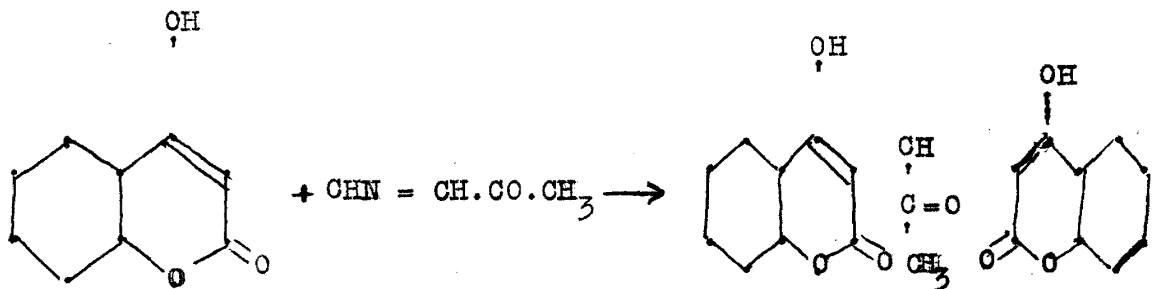
Los derivados de la cumarina, que poseen cua-
lidades biológicas características, representan sustancias
preciosas en la práctica farmacéutica. Por ello es por lo
que pueden utilizarse, ya directamente en calidad de reme-
dios, ya en calidad de un grado de producción en el momen-
to de su preparación. Se ha establecido que entre los de-
rivados particularmente preciosos de la cumarina, se en-
cuentra la 3,3'-bis-4-hidroxi-cumarinil-acetona la cual po-
see cualidades anticoagulantes interesantes, y puede utili-

200424



zarse como producto intermedio para la preparación de otros medicamentos valiosos.

Según la Patente principal Número 191.609, se ha llegado a preparar esta sustancia haciendo reaccionar la 4-hidroxi-cumarina con la isonitrosoacetona, según el esquema siguiente:



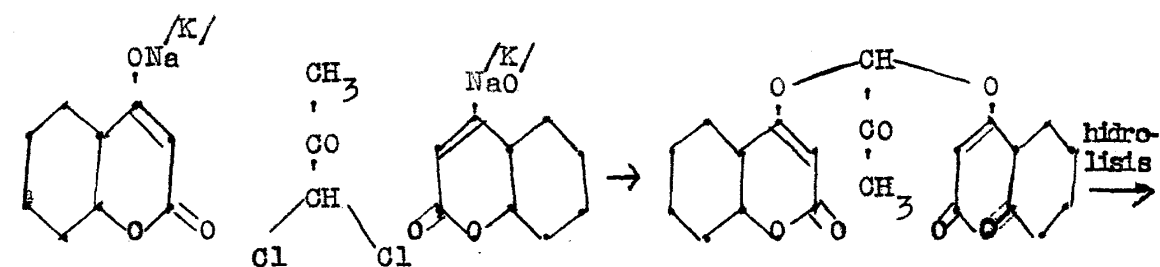
10 Ahora bien, se ha establecido que el procedimiento habitual para obtener sustancias del tipo de la 3,3'-bis-4-hidroxicumarina, es decir, haciendo reaccionar la 4-hidroxi cumarina con el metilglioaxal, no acusa, en el momento de trabajar en gran escala, rendimientos suficientes, sin
15 contar que esta sustancia es de acceso y aislamiento difíciles. Por el contrario, una reacción directa con la isonitrosoacetona ofrece no solamente rendimientos relativamente excelentes y sorprendentes, sino que al propio tiempo se economiza un grado de producción, es decir, que no
20 es preciso convertir de antemano la isonitrosoacetona en metilglioaxal. Luego, se ha establecido que otras sustancias todavía que son de acceso fácil y constituyen una fuente de metilglioaxal al cual se convierten muy fácilmente,

200424

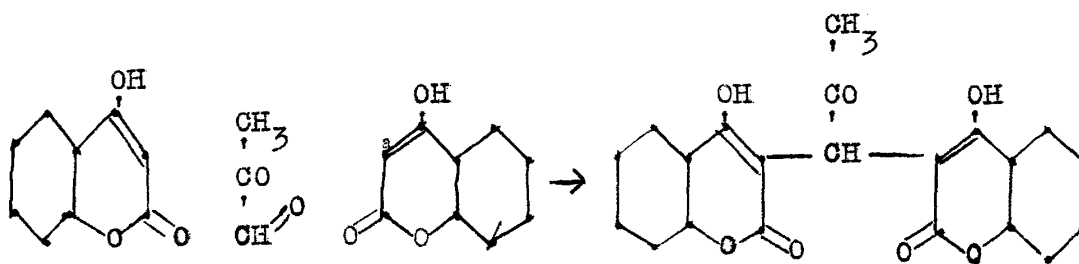


ofrecen en el momento de la reacción con la 4-hidroxicumarina rendimientos bien elevados de la 3,3'-bis-4-hidroxicumarinilacetona, especialmente de las dihalógeno acetonas asimétricas, tal como la dicloroacetona asimétrica, según el esquema siguiente:

5



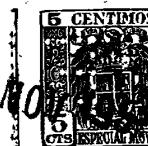
10



15

El presente invento se relaciona con la preparación de los derivados de la cumarina con efecto biológico, según la patente principal Número 191.609, caracterizándose porque se hace condensar la 4-hidroxicumarina con la dihalogenacetona asimétrica, con preferencia con la dicloroacetona como fuente de metilglioxal.

200424



Ejemplos

1. Se neutralizan 6,48 grs. de 4-oxicumarina en una suspensión acuosa al rojo de metilo por medio de una solución acuosa de KOH. Se añade luego un equivalente de la
5 dicloroacetona y se hace hervir bajo un refrigerador de reflujo durante 5 horas. Se enjuga el producto cristalizado de reacción obtenido, elevándose el rendimiento a 5,8 grs. La acidez de las lejías es de pH 3. Se obtienen todavía 0,51 grs. de sustancia. El rendimiento total se eleva a
10 6,31 grs. Según la cromatografía al papel este producto de reacción no contiene vestigios de oxicumarina no reaccionada, no consistiendo más que en la bis-4-oxicumarinil-acetona. El producto obtenido por medio de cristalización en ácido acético acusa un punto de ebullición de 246°.

15 2. Se neutralizan 6,48 grs. de 4-oxicumarina en una suspensión acuosa al rojo de metilo por medio de una solución acuosa de KOH. Se añade un equivalente de dibromoacetona y se hace hervir sin refrigerador de reflujo durante 5 horas. Se enjuga el producto de cristalización obtenido, elevándose la acidificación de las lejías a pH 3.
20 El rendimiento total se eleva a 6 grs. de sustancia. Según la cromatografía al papel este producto de reacción no contiene oxicumarina no reaccionada. No consiste más que en la bis-4-oxicumarinil-acetona. El producto obtenido
25 por cristalización en ácido acético acusa un punto de ebullición de 246°.

200424



Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 13 de Noviembre de 1950, bajo el Número P. 5507-50, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto Ley sobre Propiedad Industrial.

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

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de este Certificado de Adición en España, son los siguientes:

10 1º. Un perfeccionamiento en el procedimiento de preparación de los derivados de la cumarina con efecto biológico según la Patente principal Número 191.609, caracterizado por que se hace condensar la 4-hidroxi-cumarina con la dihalogenoacetona asimétrica, con preferencia con dicloroacetona.

15 2º. Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal, Número 191.609.

Tal y como

200424



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

Esta Memoria consta de cinco hojas y la presente, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

12 NOV. 1951

P. A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,