

208722

208722



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

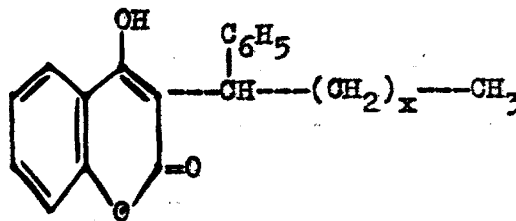
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE LA CUMARINA", a favor de la firma suiza, F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., Société Anonyme, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El invento se refiere a la preparación de nuevos derivados de la cumarina, que se presentan bajo la fórmula general

5.



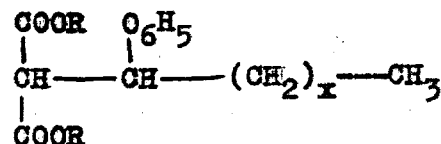
X = 0 - 2

10.

cuyos derivados presentan una acción retardatoria, particularmente elevada y prolongada sobre la coagulación de la sangre.

Según el invento, se preparan compuestos de esta indole por condensación de un éter dialcoflico del ácido (1'-fenil-alcoil)-malónico de la fórmula general

15.



208722



en la cual x representa un número comprendido entre 0 y 2, y R designa un grupo alcoilo inferior,

5. con un halogenuro del ácido acetil-salicílico y por transformación del éster dialcoílico del ácido 1-(o -acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-alcoil)-malónico obtenido, por acción de agentes ácidos o alcalinos, con ciclización, saponificación y eliminación de CO_2 , en la correspondiente 3-(1'-fenil-alcoil)-4-oxi-cumarina. Es ventajoso proceder de la siguiente manera: el éster dialcoílico del ácido (1'-fenil-alcoil)-malónico es trans-
10. puesto, en un disolvente inerte, de preferencia en benceno, mediante un metal alcalino pulverizado, de preferencia sodio, a una temperatura baja, en sal alcalina del mismo, y esta última es condensada a baja temperatura con cloruro de ácido acetil-
15. -salicílico. El éster dialcoílico del ácido 1-(o -acetoxi-benzol)-1-(1'-fenil-alcoil)-malónico formado entonces, o es calentado a ebullición con un ácido mineral muy diluído, de preferencia con ácido sulfúrico, o es calentado en un disolvente inerte, de preferencia en benceno, con alcoholato alcalino, lo cual provoca una
20. hidrólisis, una ciclización y una eliminación de CO_2 , obteniéndose una 3-(1'-fenil-alcoil)-4-oxi-cumarina; la ciclización del éster dialcoílico del ácido 1-(o -acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-alcoil)-malónico, puede llevarse a cabo, asimismo, con ayuda de un alcoholato alcalino, de preferencia, con metilato sódico, en un
25. disolvente inerte, de preferencia en éter, a baja temperatura. El compuesto así obtenido, es decir, la 3-carbalcoxi-3-(1'-fenil-alcoil)-4-oxo-dihidro-cumarina, es saponificado con un licor alcalino diluído. Al efectuar la acidificación de la solución alcalina, se obtiene, después de la eliminación de CO_2 una 3-(1'-fenil-
30. -alcoil)-4-oxi-cumarina.

208722



Los nuevos compuestos son sólidos, difícilmente solubles en agua y son estables. En los disolventes orgánicos usuales resultan solubles con relativa facilidad. Constituyen, con bases fuertes, sales solubles en agua. Pueden ser usados como

5. agentes retardadores de la coagulación de sangre.

EJEMPLO II-

10. 2,3 partes en peso de polvo de sodio son suspendidas en 80 partes en volumen de benceno absoluto y tratadas con 26,6 partes en peso de éster dietílico del ácido (1'-fenil-etil)-malónico (Beilstein, "Handbuch der organischen Chemie", tomo IX, pág. 881) durante 3 horas a 18-25°. Después de que se haya disuelto la totalidad del polvo de sodio, se adicionan a gotas 20 partes en peso de cloruro del ácido acetil-salicílico a 25-35°C. en el espacio de una hora y se calienta la solución a
15. ebullición durante una hora, bajo agitación. La solución reaccional es vertida en agua helada, la solución bencénica es lavada con agua y el benceno es evaporado al vacío. El aceite viscoso que queda hierve en vacío elevado a 185-190° C/0,03 mm Hg.
20. 19,5 partes en peso de éster dietílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-etil)-malónico son disueltas en 130 partes en volumen de alcohol y en 650 partes en volumen de ácido sulfúrico 3/10n, siendo seguidamente calentadas a ebullición con reflujo durante 72 horas. El alcohol es sometido a una destilación extendida, la solución reaccional es ligeramente alcalinizada a la fenolftaleína, con hidróxido sódico diluido y, para
25. eliminar los elementos neutros se lava en benceno. La solución alcalina es acidificada, el aceite que se separa y que se vuelve sólido al cabo de un breve lapso de tiempo es recogido y re-
30. cristalizado en una mezcla de metanol-agua. La 3-(1'-fenil-etil)-4-oxi-cumarina, así obtenida, presenta un punto de fusión de

211°C.

208722



EJEMPLO 2.

5. El éster dietílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-propil)-malónico, preparado según el ejemplo 1, partiendo de 8,3 partes en peso de polvo de sodio, 300 partes en volumen de benceno, 100 partes en peso de éster dietílico del ácido (1'-fenil-propil)-malónico (Beilstein, "Handbuch der organischen Chemie", tomo completado I,9, página 387) y 72 partes en peso de cloruro del ácido acetil-salicílico, hierve a 195-198°C/
10. 0,03 mm Hg. 10,3 partes en peso del éster dietílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-propil)-malónico son disueltas en 60 partes en volumen de éter absoluto, a las cuales son adicionadas, en pequeñas porciones y bajo agitación a 10°C., 2,6 partes en peso de metilato sódico, siendo seguidamente agitadas
15. durante 4 horas más. La mezcla reaccional es vertida sobre agua helada y la solución de éter es lavada con agua helada hasta reacción neutra. Después de la eliminación del éter por destilación, se obtiene bajo la forma de un aceite espeso la 3-carbetoxi-3-(1'-fenil-propil)-4-oxo-dihidroocumarina. Esta se cristaliza
20. en óxido de butilo y presenta un punto de fusión de 108-109°C. El producto bruto es calentado en 100 partes en volumen de hidróxido sódico al 5 por ciento durante media hora sacudiendo, o agitando, a 85°C. Para eliminar vestigios de aceite no disueltos, la solución enfriada es tratada con 1 parte en peso de carbón decolorante y acidificada al congo con ácido sulfúrico diluído.
25. La 3-(1'-fenil-propil)-4-oxi-cumarina que se va separando, presenta después de su recristalización en alcohol a 80% el punto de fusión 178-179°C.

EJEMPLO 3.

30. El éster dietílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-

208722¹



- fenil-butyl)-malónico que es preparado a partir, según el ejemplo 1, de 2,3 partes en peso de polvo de sodio, 80 partes en volumen de benceno absoluto, 29 partes en peso de éster dietílico del ácido (1'-fenil-butyl)-malónico (preparado a partir del bromuro alfa-fenil-butílico (Beilstein, "Handbuch der organischen Chemie", tomo completado II, 5, página 318) y del éster dietílico del ácido malónico, punto de ebullición 165-168°C/10 mm Hg.)
5. y 20 partes en peso de cloruro del ácido acetil-salicílico, hierve a 203-206°C./0,03 mm Hg. 45 partes en peso de éster dietílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-butyl)-malónico son disueltas en 150 partes en volumen de benceno absoluto, seguidamente se adiciona lentamente a 40°C., 20 partes en peso de metilato sódico, y, finalmente, se agita durante 3 horas a 45-50°C. La solución reaccional es lavada con 600 partes en
10. volumen de agua helada, la solución acuosa alcalina es acidificada con ácido sulfúrico y la 3-(1'-fenil-butyl)-4-oxi-cumarina que se separa y que cristaliza al cabo de un corto lapso de tiempo, es secada. Después de la recristalización en alcohol, presenta el punto de fusión de 201-202°C.
- 15.
20. La invención, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras variantes de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, y a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrán, pues, utilizarse los medios, temperaturas y proporciones
25. más adecuados a cada caso: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu del invento.



208722

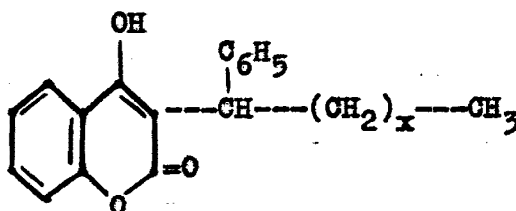
NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constatar que la presente solicitud se a coge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 78.809, depositada el 15 de abril de 1952, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

5. **tes reivindicaciones:**

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la cumarina de la fórmula general

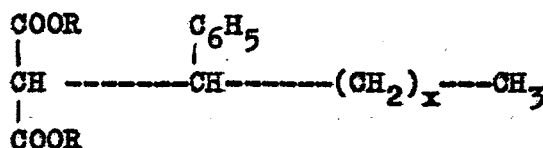
10.



en la cual $x = 0 - 2$,

caracterizado por el hecho de que se condensa un éster dialcofílico del ácido (1'-fenil-alcoyl)-malónico de la fórmula general

15.



en la cual, x representa un número comprendido entre 0 y 2 y R un alcoilo inferior,

20.

con un halogenuro del ácido acetil-salicílico y que se transforma el éster dialcofílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-alcoyl)-malónico obtenido por la acción de agentes ácidos o alcalinos, con ciclización, saponificación y eliminación de CO₂, en la correspondiente 3-(1'-fenil-alcoyl)-4-oxi-cumarina.

25.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se calienta el éster dialcofílico

208722



del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-alcoil)-malónico con un ácido mineral diluido.

5. 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se disuelve, en un disolvente inerte, el éster dialcofílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-alcoil)-malónico, que se procede a una ciclización mediante un alcoholato alcalino a baja temperatura y que el compuesto contenido es saponificado con un licor alcalino acuoso diluido.

10. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se disuelve el éster dialcofílico del ácido 1-(o-acetoxi-benzoil)-1-(1'-fenil-alcoil)-malónico en benceno y que se trata con metilato sólido a temperatura elevada.

15. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza el éster dietílico del ácido (1'-fenil-propil)-malónico como compuesto de partida.

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza el éster dietílico del ácido (1'-fenil-etil)-malónico como compuesto de partida.

20. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que se utiliza el éster dietílico del ácido (1'-fenil-butil)-malónico como compuesto de partida.

8ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de la cumarina.

25. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación reglamentaria.

Madrid, a 11 de abril de 1953.-

P.a.

ISERN MARALLÉ