



223 230

P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

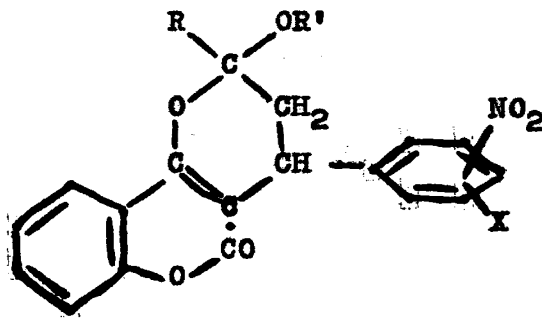
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 4-OXI-CUMARINA", a favor de J. R. GEIGY A. G., de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la 4-oxi-cumarina con valiosas propiedades retardadoras de la coagulación de la sangre, así como a la preparación de estos compuestos.

5. Los cetales cíclicos de 3-(alfa-nitrofenil-beta-acil-
-etil)-4-oxi-cumarinas que corresponden a la fórmula general





223 230

en la cual significan

R y R' radicales alcóilo de peso molecular inferior, y

X hidrógeno, halógeno o un grupo metilo;

hasta el presente no han llegado a ser conocidos. Ahora bien,

5.

se ha encontrado, sorprendentemente, que estos compuestos con aplicación por vía oral surten un efecto retardador muy intenso de la coagulación sanguínea, si bien sólo de corta duración, por descenso del nivel de la protrombina. En con-

10.

traposición a compuestos análogos que no presentan en el núcleo fenílico ningún grupo nitro y a las 3-(alfa-aril-beta-acil-etil)-4-oxi-cumarinas en que éstos están basados, como por ejemplo la 3-(alfa-fenil-beta-acetil-etil)-4-oxi-cumari-

15.

na y la 3-[alfa-(p-cloro-fenil)-beta-acetil-etil]-4-oxi-cumarina, los nuevos compuestos, antes definidos, al ser aplicados repetidamente en el hombre, así como también en la experimentación con animales, no muestran efectos de acumulación. Esto, es tanto más sorprendente cuanto que, frente a las ratas surten efecto letal, en parte en el mismo breve tiempo que los dos productos citados anteriormente, utiliza-

20.

dos como rodenticidas. Por esta razón resultan excelentes para la profilaxis y terapéutica de fenómenos patológicos trombóticos, mediante administración por vía oral en breves intervalos de tiempo. Al interrumpir voluntariamente, o por interrupción forzada por las circunstancias, la administración

25.

de compuestos según la definición anterior, el nivel de protrombina se va acercando otra vez rápidamente al valor normal, si bien sin rebasarlo ni siquiera por breve plazo.

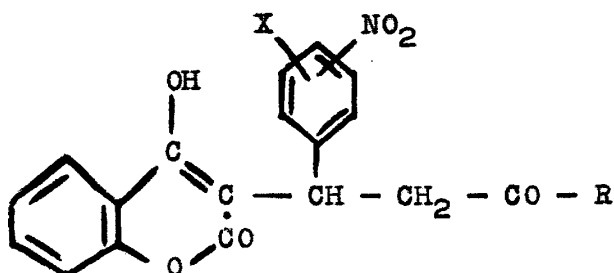
30.

Se puede preparar los compuestos antes definidos, haciendo reaccionar un medio que disocia agua, particularmente ácido clorhídrico, con una mezcla a base de una 3-(al-

223230



fa-nitrofenil-beta-acil-etil)-4-oxi-cumarina de fórmula general



II

y un alcohol correspondiente a la fórmula general



III

5. en la cual R, X y R' tienen la significación antes facilitada. El cierre de anillo tiene lugar en caliente, vg. a la temperatura de ebullición del alcohol requerido, con buen rendimiento, si se incorpora ácido clorhídrico seco como medio que disocia agua. No obstante, también se puede adicionar ácido clorhídrico concentrado a la mezcla de materias de partida.
- 10.

Las materias de partida que responden a la fórmula general II, pueden ser preparadas por acumulación de 4-oxi-cumarina a ar-nitroestiril-alcoíl-cetonas eventualmente substituídas en el núcleo fenilo por halógeno o por un grupo metilo, como las nitrobenzal-acetonas y sus alcoílhómulos que de su parte son fácilmente accesibles por condensación de nitrobenzaldehydos, halógeno-nitro-benzaldehydos o metil-nitrobenzaldehydos, con acetona o metil-alcoílcetonas. Como materias de partida que responden a la fórmula II se cita a título de ejemplo:

20.

3- $\sqrt{\text{alfa-(3'-nitrofenil)-beta-acetil-etil}}$ -4-oxi-cumarina,
 3- $\sqrt{\text{alfa-(4'-nitro-fenil)-beta-acetil-etil}}$ -4-oxi-cumarina,
 3- $\sqrt{\text{alfa-(3'-nitro-4'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

223230



3- $\sqrt{\text{alfa-(3'-nitro-4'-metil-fenil)-beta-acetil-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

3- $\sqrt{\text{alfa-(4'-nitro-fenil)-beta-propionil-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

3- $\sqrt{\text{alfa-(4'-nitro-fenil)-beta-butiril-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

5. 3- $\sqrt{\text{alfa-(4'-nitro-fenil)-beta-isobutiril-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

3- $\sqrt{\text{alfa-(4'-nitro-fenil)-beta-valeril-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

3- $\sqrt{\text{alfa-(3'-nitro-fenil)-beta-trimetilacetil-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

10. 3- $\sqrt{\text{alfa-(4'-nitro-fenil)-beta-trimetilacetil-etil}}$ -4-oxi-cumarina,

que pueden ser preparadas según los procedimientos descritos en la memoria de patente americana N^o 2 648 682.

Como alcoholes correspondientes a la fórmula general III entran en consideración, por ejemplo, metanol, etanol, 15. n-propanol, y n-butanol.

Para la aplicación por vía oral, los nuevos compuestos según la invención pueden ser mezclados, por ejemplo con apropiadas materias vehículo pulverulentas, como talco, lactosa y almidón, y ser comprimidos a tabletas. Estos últimos 20. asimismo pueden ser grageados, eventualmente de modo usual, por ejemplo con azúcar. Como forma ulterior de dosis unitaria, además entran en cuenta supositorios que pueden contener, como materia de vehículo, manteca de cacao por ejemplo.

Los siguientes ejemplos dilucidarán la preparación 25. de los nuevos compuestos más detalladamente. En ellos las partes significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a las partes en volumen como el g al cc.

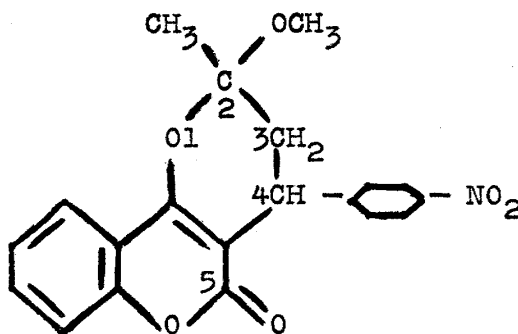
E J E M P L O 1.

15 partes en peso de 3- $\sqrt{\text{alfa-(4'-nitro-fenil)-beta-acetil-etil}}$ -4-oxi-cumarina son suspendidas bajo agitación 30. en 350 partes en volumen de metanol absoluto y la mezcla es



223230

calentada a ebullición con simultánea incorporación de ácido clorhídrico seco. Pasajeramente se forma una solución, de la cual se va precipitando el nuevo compuesto después de un breve tiempo, ya a la temperatura de ebullición. Al cabo de 4 horas se enfría, se filtra por aspiración y se lava posteriormente con poco metanol. Después de cristalización de metiletiletetona bajo adición de metanol el 2-metil-2-metoxi-4-(4'-nitro-fenil)-5-oxo-dihidropirano- β ,2-c γ -benzopirano de fórmula



10. funde a 195-196°.

E J E M P L O 2.

Si en el ejemplo anterior se substituye la 3- α -(4'-nitro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina por la 3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina, entonces se obtiene el 2-metil-2-metoxi-4-(3'-nitro-fenil)-5-oxo-dihidropirano- β ,2-c γ -benzopirano de punto de fusión 178-179° (cristalizado de metiletiletetona-metanol).

La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización, que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

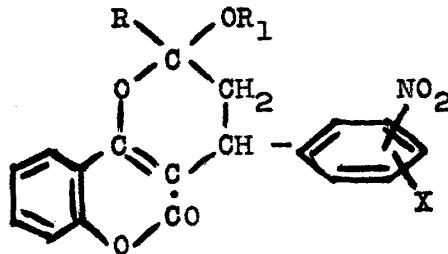


NOTA

223230

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza nº 8192 del 16 de Julio de 1954.

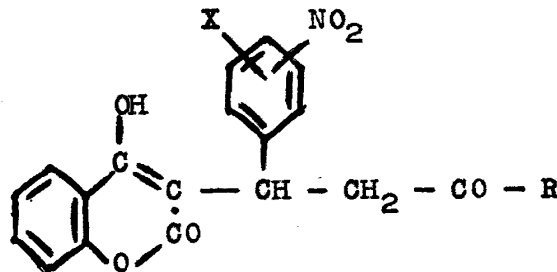
1. Procedimiento para la preparación de derivados de la 4-oxi-cumarina, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general



en la cual significan

R y R₁ grupos alcohilo de peso molecular inferior, y
X hidrógeno, halógeno o un grupo metilo,

10. haciendo reaccionar un medio que disocia agua, particularmente ácido clorhídrico, con una mezcla a base de un compuesto de fórmula general



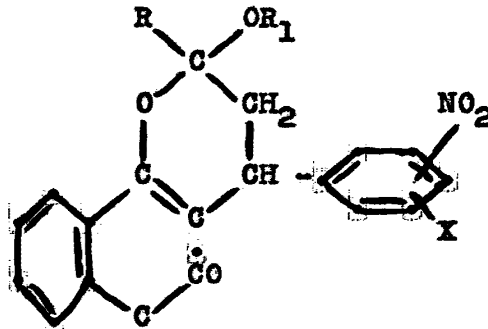
y un alcohol de fórmula general





223 230

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se incorpora compuestos de fórmula general



a materias vehícule, en proporciones adecuadas para obtener formas de dosis apropiadas para su aplicación por vía oral.

5.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de la 4-oxi-cumarina.

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

Barcelona, para Madrid, a 15 de Julio de 1955

J. R. GEIGY A.G.,

P. a.

JAIME ISERN MIRALLES
P. P.

tr:jpt

e/mr.