



226875

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 TIACUMARINA", a favor de J. R. GEIGY A.G., de nacionalidad suiza, domiciliada en BASILEA, (Suiza).

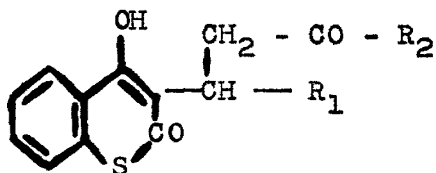
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos derivados de la 4-hidroxi-1-tiacumarina con propiedades terapéuticamente valiosas, así como a un procedimiento para su preparación.

4-hidroxi-1-tiacumarinas, substituídas en posición 3,

5. de fórmula general



I

en la cual significan

226 875²²



R₁ un radical fenilo que puede estar substituído por halógeno, grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, o por un grupo nitro, o un radical furilo o tienilo, eventualmente halógeno substituído, y

5. R₂ un radical alkilo de bajo peso molecular, no han llegado a ser conocidas hasta el presente. Ahora bien, como se ha encontrado, influyen, con aplicación peroral, o así mismo parenteral en la valencia de coagulación de la sangre y producen una retardación muy marcada de la coagulación de la sangre.

10. En comparación con otros compuestos análogos con un átomo de oxígeno en posición 1, y con alta eficacia también, como por ejemplo con la 3-(alfa-fenil-beta-acetil-etil)- y la 3-(alfa-p-clorofenil-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-cumarina, los compuestos preparados según la invención ofrecen particularmente

15. la ventaja de que el reascenso del nivel de protrombina al valor normal después de terminada la administración, se realiza mucho más rápidamente.

20. Se puede preparar los nuevos compuestos antes definidos de manera sencilla, calentando 4-hidroxi-1-tia-cumarina y un compuesto de fórmula general.



25. en la cual R₁ y R₂ tienen el significado antes facilitado, preferentemente en presencia de un medio de condensación básico, en presencia o en ausencia de disolventes. Como medio de condensación básico se ha mostrado como particularmente apropiada la piperidina, pero entran en consideración, asimismo, otras bases orgánicas secundarias o terciarias, así como sales básicas inorg

226875²²



nicas. Como disolventes se puede emplear por ejemplo dioxano, alcoholes, cetonas e hidrocarburos bencénicos, como tolueno y xileno, y la reacción puede llevarse a cabo a temperatura de ebullición de los mismos. La adición de un disolvente no obstante, puede omitirse también, y la reacción puede llevarse a cabo en la masa fundida. Numerosas materias de partida de fórmula I son conocidas y fácilmente accesibles por condensación de aldehidos apropiados de fórmula R_1-CHO con metilcetonas de fórmula CH_3-CO-R_2 .

5.

10.

Se cita a título de ejemplo:

Benzalacetona, 2,3- y 4-cloro-benzalacetona, 4-fluorobenzalacetona, 4-bromo-benzalacetona, 2-,3-, y 4-nitro-benzalacetona, 3-nitro-4-cloro-benzalacetona, 2-, 3-, y 4-metil-benzalacetona, 2,4-dimetil-benzalacetona, 3,4-dimetil-benzalacetona, 3-metil-4-cloro-benzalacetona, 3-cloro-4-metil-benzalacetona, 2- y

15.

4-metoxi-benzalacetona, 3,4-dimetoxi-benzalacetona, 3,4-metilenodioxi-benzalacetona, 4-cloro-estiril-etil-cetona, 3-nitro-estiril-butiril-terciario-cetona, 2-cloro-estiril-isobutil-cetona, furfuralideno-acetona, (5-cloro-furfuralideno)-acetona, tenilideno-acetona, (5-cloro-tenilideno)-acetona.

20.

Las nuevas 4-hidroxi-1-tia-cumarinas substituídas en posición 3, son sustancias sólidas, cristalizadas, que pueden ser recristalizadas fácilmente por ejemplo de disolventes orgánicos miscibles con agua, bajo adición de agua. Con bases inorgánicas y orgánicas forman sales. Una parte de las mismas es fácilmente soluble en agua.

25.

Los siguientes ejemplos dilucidarán más detenidamente la preparación de los nuevos compuestos. En ellos las partes significan partes en peso; se comportan con respecto a las partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las tempera

30.

226875²²



turas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO 1.

5. 17,8 partes de 4-hidroxi-1-tia-cumarina, 14,6 partes de benzalacetona y 1 parte de piperidina son calentadas a ebullición al reflujo, durante 4-5 horas en 80 partes en volumen de dioxano. Se enfría, se filtra de lo no disuelto, y se vierte el filtrado claro en agua. El aceite segregado es secado al vacío y agitado con aproximadamente 10 partes en volumen de tolueno. Los cristales segregados al cabo de un reposo prolongado son filtrados por aspiración, lavados posteriormente con poco tolueno y cristalizados de acetona, bajo adición de agua. Se obtiene la 3-(alfa-fenil-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina de punto de fusión 163-164°.
- 10.

15. Si se substituye la benzalacetona por 16 partes de p-metil-benzalacetona, entonces se obtiene la 3-(alfa-(p-metil-fenil)-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina de punto de fusión 160-163° (después de cristalización en metanol-agua); empleando 17,6 partes de p-metoxi-benzalacetona la 3-(alfa-(p-metoxi-fenil)-beta-acetiletil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina de punto de fusión 157-158°, cristalizada de acetona-agua; empleando 16,4 partes de p-fluo-benzalacetona la 3-(alfa-(p-fluo-fenil)-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina de punto de fusión 184-185° de acetona-agua.
- 20.

25. Como disolvente se puede utilizar en lugar de dioxano, también la misma cantidad de tolueno.

EJEMPLO 2.

30. 17,8 partes de 4-hidroxi-1-tia-cumarina y 18,1 partes de p-cloro-benzalacetona son hervidas al reflujo bajo adición de 1 parte de piperidina, durante 5 horas en 80 partes en volumen de dioxano al reflujo. Después del enfriamiento se fil-



226875

5. tra, se evapora el filtrado al vacío a sequedad y se recoge el residuo en tolueno. Después de algún tiempo en reposo cristaliza la 3-(alfa-(p-cloro-fenil)-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina que después de cristalización en metanol-agua funde a 161-163°.

10. Empleando 21,5 partes de 2,4-dicloro-benzalacetona en vez de la p-cloro-benzal-acetona, se llega a la 3-(alfa-(2', 4'-dicloro-fenil)-beta-acetiletil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina de punto de fusión 208-209°, después de cristalización de acetona-agua.

EJEMPLO 3.

15. 17,8 partes de 4-hidroxi-1-tia-cumarina y 19,1 partes de p-nitro-benzalacetona son calentadas durante 10-12 horas al reflujo a 155-165° en 120 partes de o-xileno. La 3-(alfa-(p-nitro-fenil)-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina, segregada después del enfriamiento es recristalizada de acetona-agua y entonces funde a 211-213°.

20. Si se substituye la p-nitro-benzal-acetona por la misma cantidad de m-nitro-benzal-acetona, entonces se obtiene la 3-(alfa-(m-nitro-fenil)-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina de punto de fusión 185-186° (de acetona-agua).

EJEMPLO 4.

25. Empleando 13,6 partes de furfuriidenacetona en lugar de la benzal-acetona en el procedimiento del ejemplo 1, se obtiene la 3-(alfa-furil-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina del punto de fusión 146-147° (cristalizada de acetona-agua).

30. De 15,2 partes de tenilidenacetona se obtiene, con el mismo método operatorio y cristalización de acetona-agua la 3-(alfa-tienil-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina de



punto de fusión 137-140°.

226875

EJEMPLO 5.

5. 17,8 partes de 4-hidroxi-1-tia-cumarina, 14,6 partes de benzal-acetona y 1 parte de piperidina son calentadas durante 6 horas a 150°. Se mezcla en caliente con el mismo volumen de tolueno y se filtra por aspiración después del enfriamiento. De la lejía madre toluénica se segrega después de algún reposo y frotar con la vara de vidrio la 3-(alfa-fenil-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina que funde, después de cristalización en alcohol-agua, a 163-165°.

EJEMPLO 6.

15. 17,8 partes de 4-hidroxi-1-tia-cumarina y 18,8 partes de benzal-pinacolina son hervidas en 50 partes en volumen de tolueno bajo adición de 0,5 parte en volumen de piperidina durante 6 horas al reflujo. Después del enfriamiento se filtra de lo que se ha segregado, se extrae el filtrado repetidas veces con lejía diluída, de la cual se precipita la 3-(alfa-fenil-beta-trimetilacetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina mediante adición de ácido. Después de cristalización de dioxano-agua funde a 188-189°.

EJEMPLO 7.

25. 32,4 partes de 3-(alfa-fenil-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-1-tia-cumarina son introducidas en una solución de 4 partes de hidróxido sódico al 100% en 125 partes de agua y la mezcla es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. Por filtración se separa de lo que eventualmente no se haya disuelto, y la solución clara obtenida es liberada del agua mediante secado por congelación al alto vacío (liofilización). La sal sódica obtenida de este modo de la 3-(alfa-fenil-beta-acetil-etil)-4-hidroxi-cumarina, es un polvo flojo, fácilmente solu-



226875

ble en agua.

La invención, en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada 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.

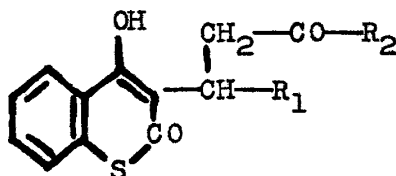


N O T A

226875

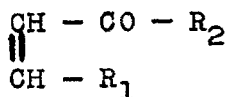
Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza número 16 490 del 23 de Febrero de 1955.

1. Procedimiento para la preparación de derivados de la tiacumarina, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general
- 5.



en la cual significan

- R_1 un radical fenilo que puede estar substituído por halógeno, grupos alkilo o alcoxi de bajo peso molecular, por un grupo nitro, o por un radical furilo, o tienilo, eventualmente halogenosubstituído, y
- 10.
- R_2 un radical alkilo de bajo peso molecular, calentando 4-hidroxi-1-tiacumarina con un compuesto de fórmula general



15. preferentemente en presencia de un medio de condensación básico, en presencia o ausencia de disolventes, y porque se transforma en caso deseado los compuestos obtenidos, en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas.

2. Procedimiento para la preparación de derivados



22 FEB 1956

226875

de la tiacumarina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 9 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 22 de Febrero de 1956.

J. R. GEIGY A.G.

p.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P.

tr:jpt
o/mp.