



2

56

228659

228652

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 S P O F A SPOJENE FARMACEUTICKE ZAVODY NARODNI
PODNIK, entidad checoeslovaca, establecida en Husinecká Ila,
Praga, Checoeslovaquia, por:

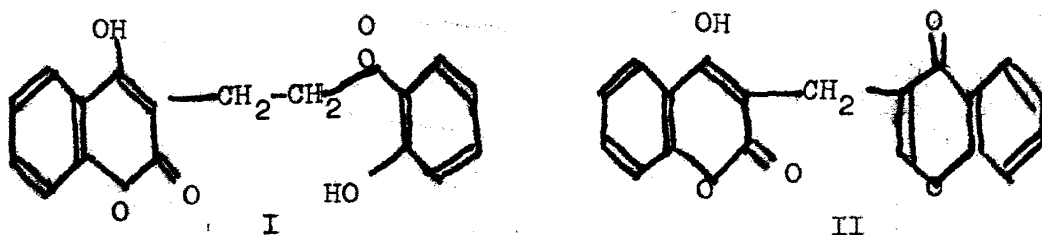
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA CICLIZACION DE 3-(2-SALICOIL-
1- ETIL)-4-HIDROXICUMARINAS"

En nuestra patente precedente Núm. 219.385 hemos des-
crito un nuevo método de preparar una nueva sustancia con una
actividad anticoagulante elevada, consistente en la ciclación
de la 3-(2- salicoil-etil)-4-hidroxicumarina (I) con un forma-
to alcoholado en presencia de sodio, y, si se da el caso, en
la liberación del cromonil-3-(4-hidroxicumarinil-3)-metano (II)

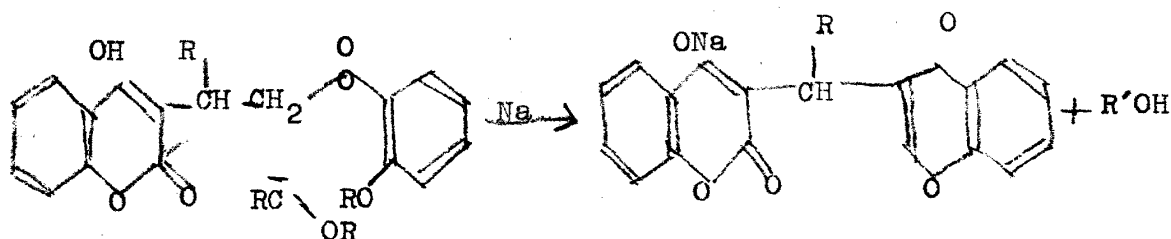


228652

de su sal sódica por acidificación. Los dos compuestos arriba citados poseen las fórmulas siguientes:



Se ha encontrado que es posible preparar homólogos del cromonil-3-(4-hidroxicumarinil-3)-metano, si se hace reaccionar una 3-(2-salicoil-1-alcohol-etil)-4-hidroxicumarina apropiada con un formiato alcoholado en presencia de sodio. La reacción puede aclararse por las fórmulas siguientes:



en éstas fórmulas R representa un alcoholo o un aralcoholo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, bencilo, etc, o también un furilo.

Como materias primas se utilizan alcoholiden-bis-4-hidroxicumarinas, que se hidrolizan a las 3-(2-salicoil-etil)-4-hidroxicumarinas sustituidas en la posición 1 del grupo etilo. Las alcoholiden-bis-4-hidroxicumarinas arriba mencionadas pueden obtenerse por condensación de la 4-hidroxicumarina con aldehidos



228652

(Anschutz, Ann., 315, 213, 1909, K. Sullivan, C.F. Huebner, N.A. Stahmann y K.P. Link, J. Am. Chem. Soc. 65, 2290, 1943).

5 El rendimiento de homólogos bajos no pasa del 6% de la teoría. Los productos de la condensación se someten a la cristalización en etanol-dioxano para obtener un punto de fusión suficientemente elevado.

10 Se ha encontrado que se pueden obtener rendimientos hasta un 95% de la teoría, y esto sin ninguna purificación por cristalización, si se utilizan los aldehídos en forma de sus trímeros, por ej. de paraaldehído, en lugar de los aldehídos monómeros. La 4-hidroxycumarina es capaz de despolimerizar éstos trímeros, condensándose inmediatamente con los aldehídos monómeros liberados. Los productos de la condensación, insolubles en el medio de la reacción, por ej. en
15 alcohol, poseen ya el punto de fusión de las sustancias puras y no exigen purificación alguna. Se hidrolizan de manera conocida, obteniendo las 3-(2-salicoil-1-alcohol-etil-4-hidroxycumarinas correspondientes, que se ciclan a continuación con un formiato alcoholado en presencia de sodio.

20 Las sustancias obtenidas por el procedimiento de que es objeto el presente invento poseen una actividad anticoagulante muy fuerte y prolongada. Su efecto puede controlarse o suprimirse por la vitamina K. Estos nuevos productos son mucho menos tóxicos que las sustancias similares, por ej. la
25 metilen-bis-4-hidroxycumarina.

EJEMPLOS

1º.-Preparación de 1-(cromonil-3)-1-(4-hidroxycumarinil-3) etano.



228652

Se suspenden 35,1 g de 3-(2 salicil-1-metil-etil) 4-hidroxycumarina (punto de fusión 172° C, R_F 0,86 en el sistema cromatográfico butanol-agua-amoniaco, fluorescencia azul-verde a la luz ultravioleta, mancha amarilla detectada según Fucik) en formiato de etilo. Después de enfriar a $0-5^{\circ}$ C., se añaden 10,3 g de sodio hilado y se hace reaccionar la mezcla a esta temperatura hasta la separación de sal. Se escurre la sal precipitada y se vuelve a disolver en agua. Se acidula después la solución hasta pH 3, se escurre el precipitado y se recristaliza en ácido acético. El producto obtenido funde a $179,5^{\circ}$ C. No presenta el fenómeno de fluorescencia a la luz ultravioleta. La detección puede llevarse a cabo por el método de Fucik (Chem. Listy 46, 190, 1952). En el sistema cromatográfico butanol-agua-amoniaco, $R_F = 0,85$, mancha color limón, que se extingue a la luz ultravioleta.

2ª.- Preparación de 1-(cromonil-3)-1-(4-hidroxycumarinil-3)-propano.

Se tratan 36,5 g de 3-(2-salicil-1-etil-etil)-4-hidroxycumarina con formiato de etilo y sodio hilado de la manera descrita en el ejemplo 1. La sal obtenida se transforma en sustancia libre por acidificación. El producto no presenta ninguna fluorescencia a la luz ultravioleta y se puede determinar por el método cromatográfico de Fucik (mancha amarilla-limón).

3ª.- Preparación de 1-(cromonil-3)-1-(4-hidroxycumarinil-3)butano.

Se procede de manera análoga, utilizando la 3-(2-sali-



228652

coil-1-propil-etil)-4-hidroxicumarina. El producto funde a 130°C. Otros derivados alcoholados homólogos pueden prepararse de la misma forma. Los derivados, en los que R representa un isopropilo o isobutilo son particularmente interesantes.

-----NOTA-----

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de ésta Patente de Invención en España, son los siguientes:

5 1º.-Mejoras introducidas en la ciclización de 3-(2-salicoil-1-etil)-4-hidroxicumarinas sustituidas con un formiato alcoholado en presencia de sodio y, en su caso, en la liberación de la sustancia aislada por acidificación.

10 2º.- Mejoras, según se reivindica en el punto 1 caracterizadas por la preparación de las materias primas correspondientes, es decir, de alcoholiden-bis-4- hidroxicumarinas, condensando la 4-hidroxicumarina con los trimeros de los aldehidos en lugar de los propios aldehidos.

15 3º.- Como nuevos productos, los cromonil-3-(4-hidroxicumarinil-3)-metanos sustituidos, preparados por ciclación de las 3-(2-salicoil-etil)-4-hidroxicumarinas sustituidas con un formiato alcoholado en presencia de sodio.

4º.- Mejoras introducidas en la ciclización de 3-(2-salicoil-1-etil)-4- hidroxicumarinas.



22
228652

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 MAY. 1956

Alberto de Eizabur
Por Poder.