

AG2/70



259813

MEMORIA DESCRIPTIVA

259813

para solicitar

PLAZA DE PATENTE DE INVENCION

en

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

por VEINTIUN años

a nombre de N.V. NEDERLANDSCHE COBIPATIE VOOR GEWELIJKE HIEUSCHAPPE, entidad holandesa, establecida en Amsterdam, Holanda, por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE METILENO".

Ha sabido que el metileno bis(hidroxi-4 cumarina)-3,3' re-  
 tarca la coagulación de la sangre en tal grado que este compuesto  
 ha adquirido importancia clínica en el tratamiento y posiblemente  
 en la profilaxis de la trombosis. Sin embargo, este compuesto, muy  
 activo, de la serie de las dicumarinas tiene el inconveniente de que,  
 después de aplicación, el efecto se hace evidente al cabo de un perio-  
 do relativamente prolongado, en el curso de 2 días, y que su activi-  
 dad después de que se ha interrumpido la aplicación, continúa ejercien-  
 do un efecto durante un periodo relativamente prolongado. Por lo tan-  
 to, se ha realizado investigaciones para encontrar derivados de meti-  
 leno bis(hidroxi-4 cumarina)-3,3', cuyo efecto se manifieste con más



259813

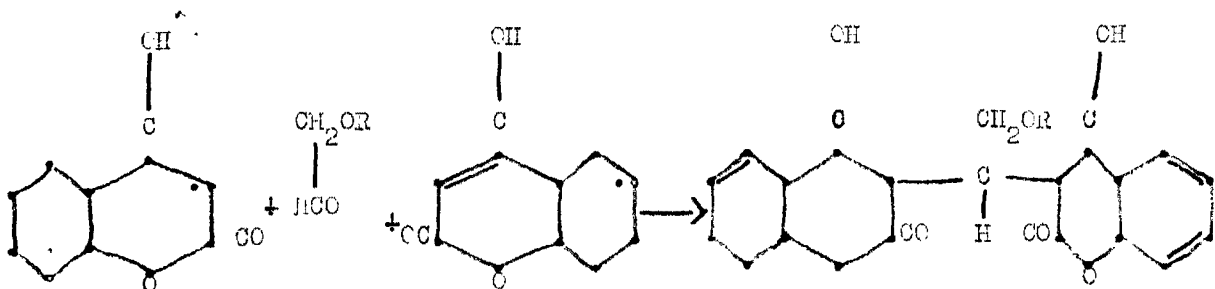
varidez y que tengan la propiedad de que, después de haber interrumpido  
 la aplicación, ascienda más rápidamente a su valor normal la coagulación de  
 la sangre. Entre los compuestos de este tipo se han descrito: etileno  
 bis(hidroxi-4 cumarina)-3,3' por Fantl y Hance, Med. Journ. Austral. **34,**  
 5 133 (1947); metileno bis (dihidro-3,4 hidroxi-4 cumarina)-3,3' por  
 Arikson y col., Acta Pharmacol. Toxicol. **1,** 379 (1945) y la solicitud  
 de patente holandesa "pre-publicada" 124.148; carbetoxi metileno bis(hi-  
 droxi-4 cumarina)-3,3', por Reinir y Kubik, Schweiz. Med. Wochenschr.  
 1948, 755, von Kaula y Bulver, ibid. 1948, 607 y 956 y Della Santa,  
 10 ibid. 1949, 195.

Los solicitantes han encontrado ahora que las nuevas alcoxi etil-  
 lideno bis(hidroxi-4 cumarinas)-3,3' son compuestos muy activos con un  
 breve período de actividad posterior.

Estos compuestos pueden obtenerse, por ejemplo, por condensación  
 15 de hidroxi-4 cumarina con el compuesto de la fórmula general  $ROCH_2-CHO$   
 en la que R representa un grupo alcohol.

Generalmente, los compuestos  $ROCH_2-CHO$  se obtienen eventualmente  
 en forma de sus acetales y, si se desea, pueden hacerse reaccionar en  
 esta forma con la hidroxi-4 cumarina.

20 Esta reacción de condensación puede ilustrarse esquemáticamente  
 como sigue:



30 En el Ejemplo, se ilustrará el invento, pero éste no se limita  
 a los compuestos ni al procedimiento descritos en el Ejemplo.



253313

Ejemplo

Se calientan 0,2 moles de hidroxí-4 cumarina pura con 100 cc. de etanol de 96 % y la solución obtenida se vierte en 4 litros de agua caliente. Si se parte de un producto técnicamente puro, hay que calen-  
5 tar un poco más tiempo hasta que las impurezas pardas presentes flocculan, después de lo cual se filtra la solución caliente.

La solución acuosa así obtenida se calienta a reflujo mientras se hace pasar un gas inerte a través de la solución y se añaden go-  
ta a gota, en el plazo de 15 minutos, 0,11 moles de acetal de metoxi  
10 acetaldehído. La metoxi etilideno bis(hidroxí-4 cumarina)-3,3' obteni-  
da se separa usualmente en forma líquida. Se continúa la ebullición du-  
rante algún tiempo mientras se hace pasar gas, y luego se deja en repo-  
so la masa de reacción hasta el día siguiente, con lo cual se obtiene  
el producto de reacción en forma de una masa viscosa que puede estar  
15 parcialmente sólida.

El producto bruto, después de separación, se recristaliza de etanol de 96 %. El compuesto buscado cristaliza con 1 mol de etanol. Este no  
ejerce influencia sobre el punto de fusión en un capilar abierto, cuyo  
punto de fusión resultó ser de 156-157° C.

20 Pueden obtenerse otros derivados de modo completamente análogo  
si, en lugar de acetal de metoxi acetaldehído, se usan otros acetales  
de alcoxi acetaldehído. Se han preparado, por ejemplo, los siguientes  
compuestos:

etoxi compuesto; punto de fusión 164-166° C;

25 n-propoxi compuesto; punto de fusión 124-126° C;

isopropoxi compuesto; punto de fusión 159-170° C;

n-butoxi compuesto; punto de fusión 127-129° C;

isobutoxi compuesto; punto de fusión 150-151,5° C.

Todos los puntos de fusión indicados arriba están sin corregir.  
30 La fusión de estos compuestos es turbia y se vuelve clara si se calien-

259813.



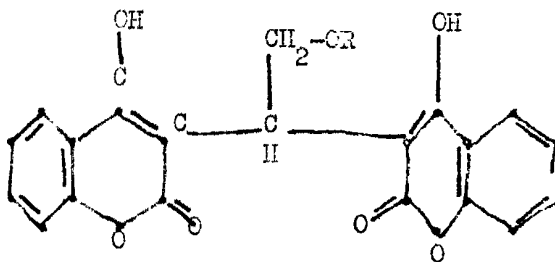
ta a una temperatura de algunos grados más.

NOTA

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presento para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de metileno-bis(4 hidroxi cumarina)-3,3' de la fórmula general

10



15

en la que R representa un grupo alcoholo, caracterizado porque se condensa 4-hidroxi cumarina con un compuesto de la fórmula general  $RO-CH_2-R'$ , en la que R tiene la misma significación dada arriba y R' representa un grupo aldehído o el radical de un derivado reactivo del mismo.

20

2º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se condensa 4-hidroxi cumarina con un acetal del compuesto  $ROCH_2-CHO$  donde R representa un grupo alcoholo.

25

3º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque se condensa 4-hidroxi cumarina con un compuesto de la fórmula  $ROCH_2-CH(C_2H_5)_2$ .

4º.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de metileno.



259813

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 20 de Julio 1936

P. A.

MCR/ave