

281030



PATENTE DE INVENCION

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

sobre:

»PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
LA CUMARINA».

Solicitante: Don Ernest, Eugène, Gérard BILLEN,
de nacionalidad belga, residente en
UCCLE - BRUXELLES (Bélgica),
373, Chaussée d'Alseberg.

Prioridad: Patente belga Nº 608.335, depositada el
19 de Septiembre de 1961.

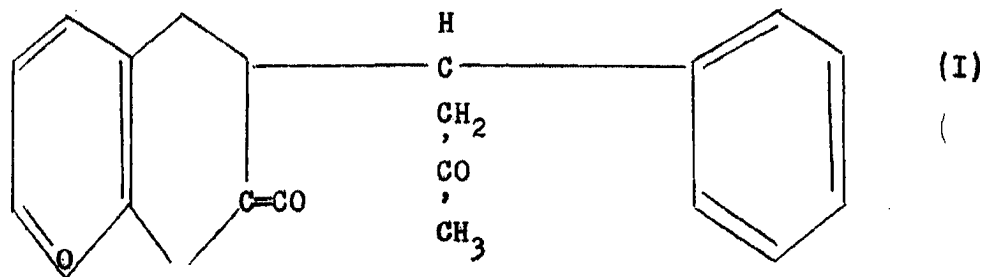
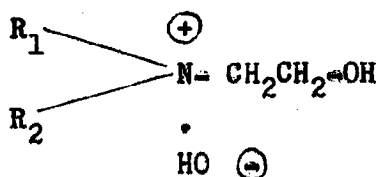
281030



La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de cumarina substituída que poseen notables propiedades anticoagulantes.

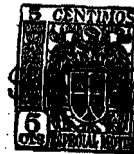
5 Se sabe que diversos derivados de la cumarina, tales como la 3,3'-metilen-bis-4-hidroxicumarina, la 3-etilbencil-4-hidroxicumarina, la 3- α -acetónibencil-4-hidroxicumarina, etc... poseen una actividad hipocoagulante. Uno de los derivados anticoagulantes de
 10 cumarinas más comúnmente utilizados es la sal sódica de la 3- α -acetónibencil-4-hidroxicumarina. Este compuesto presenta, efectivamente, estimables propiedades anticoagulantes, pero parece deseable disponer de un
 15 agente hipocoagulante de acción más rápida y más estable en terapéutica humana.

La presente invención se refiere a la preparación de los derivados de cumarina substituída que responden a la fórmula siguiente:



281030

18



lante más destacado de la sal de dimetilaminoetanol
(curva de trazo continuo) con relación a la sal sódica
correspondiente (curva de trazos interrumpidos). En el
gráfico de la Fig. 1, los tiempos de coagulación medios
5 en minutos del plasma sanguíneo oxalado y recalcificado
están indicados en ordenadas, mientras que los momentos
en que las tomas de sangre han sido efectuadas, expres-
sados en horas después de inyección intra-auricular de
los compuestos probados, están indicados en abscisas.

10 Los ensayos sobre animales han demostrado igual-
mente que la acción hipocoagulante de la sal de dimetil-
aminoetanol de la 3- α -acetonilbencil-4-hidroxicumarina
es suficientemente rápida para que el empleo, durante
un tratamiento de ataque, de otros agentes anticoagulan-
15 tes de acción inmediata sea superfluo.

Ensayos sobre animales, en particular sobre la
rata blanca, han permitido igualmente comprobar que la
sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetonilbencil-4-
hidroxicumarina posee una acción hipocoagulante notable-
20 mente estable. Esta estabilidad de acción es mayor que
la de otros derivados cumáricos conocidos.

La Fig. 2 refleja la notable estabilidad de acción
del nuevo derivado de cumarina. La curva de la Fig. 2
ha sido obtenida administrando una dosis diaria de 1,5 γ
25 de sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetonilbencil-4-
hidroxicumarina por sonda gástrica y extrayendo 4 cc
de sangre 48, 96, 144, 192 y 240 horas después de la
administración de dicha sal.

281030

18



52

en la cual R_1 y R_2 designan radicales alcoilo idénticos o diferentes.

En el caso en que R_1 y R_2 designan un radical metilo, el nuevo compuesto es la sal de dimetil-aminoetanol de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**cumarina.

Ensayos, en vivo, sobre animales han revelado que este nuevo compuesto posee una débil toxicidad, así como un poder hipocoagulante rápido y estable.

Así, la toxicidad aguda (DL_{100}) en el cobayo es de 677 mg por kg y la dosis letal (DL_{50}) es de 3,5 mg por kg, en tanto que la toxicidad aguda de la sal sódica de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**cumarina es de 543 mg por kg (método de Knaffell Lents). El nuevo compuesto presenta pués una toxicidad aguda claramente inferior a la de la sal sódica correspondiente.

En cuanto a la toxicidad semi-crónica de la nueva sal de dimetilaminoetanol de hidrox**i**cumarina substituída según la invención, la misma corresponde sensiblemente a la de la sal sódica correspondiente, tal como lo han revelado ensayos efectuados sobre ratas.

Por lo que respecta al efecto hipocoagulante, ensayos efectuados sobre conejos, a los cuales se administré una dosis de 3 mg/kg de los compuestos probados por la vía intravenosa, han demostrado que el efecto hipocoagulante es mucho más importante para la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**cumarina que para la sal sódica correspondiente. La Fig. 1 del dibujo adjunto muestra el efecto hipocoagu-

281030

18



Los ensayos sobre animales han sido confirmados por numerosos ensayos clínicos que han demostrado la acción hipocoagulante más rápida, más intensa y sobre todo más estable de la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina.

La Fig. 3 expresa los efectos clínicos comparados de tres agentes hipocoagulantes, a saber, el ester etílico del ácido 4,4'-dioxi**c**umarinil acético (curva 1), la sal sódica de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina (curva 2) y la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina.

En esta Fig. 3, al igual que en las Figs. 4 y 5, de las que se tratará más adelante, los porcentajes de protrombina están indicados en ordenada y el tiempo en días en abscisa.

El examen de las curvas de la Fig. 3 muestra que, en un mismo enfermo, al cual los tres agentes anticoagulantes fueron administrados, los efectos siguientes han podido ser puestos en evidencia:

1ª) La acción hipocoagulante de la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina es notablemente más rápida que la de los otros dos agentes anticoagulantes conocidos, a dosis diarias iguales de los tres anticoagulantes. Estas dosis fueron de 20, 20, 10, 5, 10, 5, 10 y 5 mg per 24 horas;

2ª) la acción hipocoagulante de la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina es más intensa que la de los dos agentes anticoagulantes

281030



conocidos;

3ª) la estabilización de la curva se hace, para la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni-bencil-4-hidroxicumarina, a un tanto de protrombina sanguínea
5 claramente más bajo que para el ester etílico del ácido 4,4'-dioxieumarinil acético y para la sal sódica de la 3- α -acetoni-bencil-4-hidroxicumarina.

La Fig. 4 representa el gráfico de la acción hipocoagulante media correspondiente a 59 casos clínicos de
10 la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni-bencil-4-hidroxicumarina.

La curva (1) se refiere a tratamientos preventivos en casos de arritmia total, de coronaritis, etc..., en los cuales se ha perseguido estabilizar la curva del
15 tanto de protrombina hacia 30%.

La curva (2) se refiere a tratamientos curativos en casos de infartos y, en general, de tromboembolias, en los cuales se ha perseguido estabilizar la curva de
tanto de protrombina hacia 20%.

Puede observarse que tanto en los tratamientos preventivos como en los tratamientos curativos, la estabilización del tanto sanguíneo de protrombina tiene lugar entre la 36ª y la 60ª horas después del comienzo del tratamiento. Ulteriormente, cuando la dosis de mantenimiento está determinada, el tanto de protrombina se
25 mantiene de manera señaladamente estable.

Las dosis diarias en mg/24 horas están indicadas para los tratamientos preventivos (1) y los tratamientos

281030



curativos (2) en la parte baja del gráfico de la Fig. 4.

La Fig. 5 revela que la supresión (indicada por una flecha en esta figura) de la administración de la sal de dimetilamino-etanol de la 3- α -acetoni-bencil-4-hidroxicumarina da lugar al restablecimiento espontáneo del tanto de protrombina, pero que no hay fenómeno de "rebound", es decir, no se produce un aumento brusco del tanto de protrombina por encima de 100%; lo que se observa mucho para otros anticoagulantes y lo que únicamente es muy peligroso, puesto que este fenómeno que lleva consigo un nuevo período de hipercoagulabilidad, puede traducirse en nuevas trombosis y en nuevas embolias.

La Fig. 6, en la cual los tantos de protrombina en % están indicados en ordenadas y los tiempos en horas en abscisas, revela que existe un efecto acumulativo de la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetoni-bencil-4-hidroxicumarina. La administración de un compuesto que contiene 10 mg de dicha sal hipocoagulante todas las 24 horas produce una caída progresiva del tanto de protrombina hasta la 168^a hora, o sea el 7^o día. Después de este primer período de tratamiento sigue una estabilización casi matemática.

En conclusión, bajo el punto de vista clínico, colocándose en el plano de la acción hipocoagulante de la sal de dimetiletanol de la 3- α -acetoni-bencil-4-hidroxicumarina puede afirmarse que:

1^a) la acción es más rápida que para otros compuestos hipocoagulantes;

281030



2ª) el efecto anticoagulante es más marcado para una dosis equivalente;

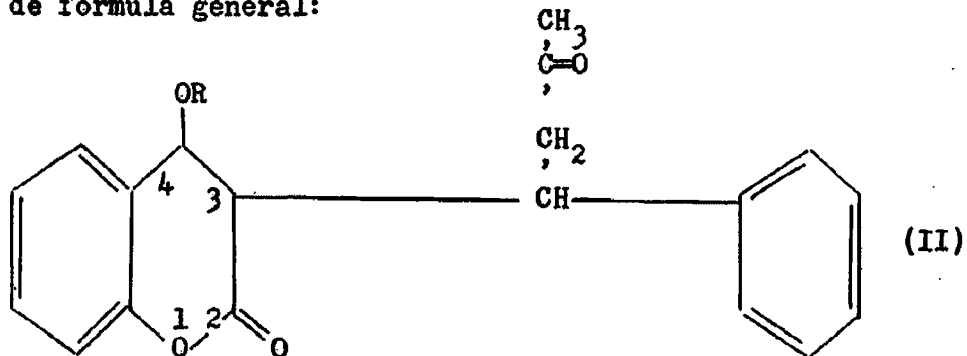
3ª) el efecto acumulativo se produce solamente al comienzo del tratamiento y luego el tanto de protrombina se estabiliza;

4ª) la estabilización es matemáticamente mejor que para otros derivados de la cumarina de acción hipocoagulante;

5ª) en caso de cesación del tratamiento, no se produce subida brusca del tanto de protrombina a cifras peligrosas (fenómeno de "rebound") como puede observarse en la utilización de otros anticoagulantes.

La actividad farmacodinámica de los nuevos compuestos hace que la utilización de estos compuestos sea interesante en el tratamiento y la prevención de las afecciones tromboembólicas, especialmente en la terapéutica de los infartos del miocardio, de las flebitis y de las embolias cerebrales.

Según la invención, las sales de dialcoilaminoetanol de la 3- α -acetanilbencil-4-hidroxicumarina pueden prepararse a partir de una 3- α -acetanilbencil-4-hidroxicumarina de fórmula general:



281030

18



en la cual R designa hidrógeno o un átomo de un metal alcalino tal como el sodio, por substitución de R por un átomo de hidrógeno, en el caso en que R designe un átomo de un metal alcalino, y por reacción con un
5 dialcoilaminoetanol, tal como el dimetilaminoetanol.

En el caso en que R designa hidrógeno, se hace reaccionar la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**ic**umarina con un dialcoilaminoetanol, con preferencia con el dimetilaminoetanol, por ejemplo en un medio acuoso o alcohólico
10 (metanol, etanol, propanol, isopropanol) e en el seno de cualquier otro solvente polar.

En el caso en que R designa un átomo de un metal alcalino, tal como el sodio, se transforma la sal de metal alcalino de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**ic**umarina
15 en 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**ic**umarina por medio de un ácido, tal como un hidrácido, como el ácido clorhídrico, después de lo cual se hace reaccionar la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**ic**umarina obtenida con un dialcoilaminoetanol, con preferencia con el dimetilaminoetanol.

20 Conviene utilizar, para la preparación de las nuevas sales, la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**ic**umarina en estado puro. Este compuesto debe responder, preferentemente, a las normas de pureza de la farmacopea americana U.S.P. XVI, página 797.

25 La 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**ic**umarina pura puede ser obtenida a partir del derivado sódico (R=Na, fórmula II) o a partir del ácido (R=H, fórmula II) que se obtiene en el comercio. La purificación de estos com-

281030

18



2

puestos comerciales puede efectuarse de la manera siguiente:

El derivado sódico es disuelto en diez veces su volumen de agua destilada. La solución obtenida es
5 tratada por medio de un agente decolorante, tal como el carbón de madera, hasta quedar incolora, después de lo cual se precipita la 3- α -acetonilbencil-4-hidroxicumarina por adición de un exceso de un ácido, tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o el ácido acético.
10 Después se filtra y lava el precipitado hasta la eliminación completa del catión y del anión del ácido que ha servido a la precipitación. Después del secaje, se obtiene la 3- α -acetonilbencil-4-hidroxicumarina pura.

Cuando se parte de la 3- α -acetonilbencil-4-hidroxi-
15 cumarina comercial, ésta puede ser purificada transformando en primer lugar el compuesto en una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica, por la acción de una base (sosa cáustica, potasa cáustica, etc...) sobre la 3- α -acetonilbencil-4-hidroxicumarina, en medio acuoso.
20 La sal de metal alcalino obtenida es tratada luego de la manera descrita en el párrafo precedente.

A continuación se describen, a título de ejemplos ilustrativos y no limitativos, algunas formas de realización del procedimiento según la invención.

281030



EJEMPLO 1.

Preparación de la sal de dimetilaminoetanol de la
3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**cumarina a partir de la sal
sódica de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**cumarina.

5 Se disuelven 33 g de la sal de sodio del comercio
de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**cumarina en 330 ml de
agua destilada. Después de la adición de 15 g de carbón
absorbente, se filtra. El producto filtrado obtenido debe
ser incoloro después de dilución con tres veces su volumen
10 de agua destilada. El tratamiento por medio de carbón
absorbente es repetido hasta la obtención de una solución
perfectamente incolora.

 A la solución incolora se le adiciona un exceso de
ácido clorhídrico y se agita. El precipitado obtenido
15 es filtrado y lavado con agua destilada, hasta que las
aguas de lavaje tengan un pH de 6 y estén exentas de
iones Cl. Se seca seguidamente el precipitado a 105°C
hasta que el peso permanezca constante. Se obtiene la
3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**cumarina pura con un rendi-
20 miento de más de 90%.

 Se disuelven 30,8 g de 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidrox**i**-
cumarina pura en 200 ml de metanol. Después de adicionados
8,9 g de dimetilaminoetanol puro, se calienta la suspen-
sión al baño de María hasta disolución completa. Se enfría
25 seguidamente la solución, se la filtra luego y se la
concentra bajo vacío a baja temperatura hasta peso
constante.

281030



Se obtiene así un líquido viscoso amarillento, muy soluble en el agua y en los alcoholes metílico y etílico e insoluble en el éter y el benceno. Este líquido viscoso es la sal de dimetilaminoetanol de la 3- α -acetonilbencil-
5 4-hidroxicumarina. La sal presenta, en el espectro U.V., un mínimo a 258-260 m μ y un máximo a 308 m μ . E 1% 357 (a 308 m μ en NaOH, 0,01 N).

EJEMPLO 2.

Preparación de sales de dialcoilaminoetanoles de la
10 3- α -acetonilbencil-4-hidroxicumarina.

Se opera como en el ejemplo 1, salvo que se utiliza, en lugar de dimetilaminoetanol, otro dialcoilaminoetanol, tal como el dietilaminoetanol, el dipropilaminoetanol, el di-isopropilaminoetanol, el disec.-butilaminoetanol
15 o el di tert.-butil-aminoetanol.

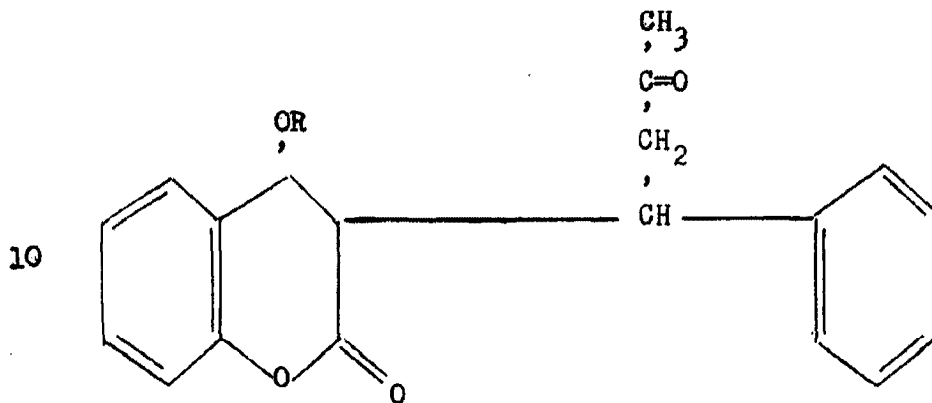
N O T A.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de ponerlo en práctica, se hace constatar que todo cuanto no altere, cambie o modifique su principio fundamental puede quedar sometido a variaciones de
20 detalle. También se hace constar que esta invención corresponde a la descrita en la Patente belga N $^{\circ}$ 608.335, depositada en 19 de Septiembre de 1961, cuya prioridad se reivindica de acuerdo con los Convenios Internacionales
25 en vigor, siendo lo esencial y por lo que se solicita Patente de Invención, por veinte años, lo que queda resumida en las siguientes reivindicaciones:

281030



1^a.- Procedimiento de preparación de nuevos deriva-
 dos de la cumarina, particularmente de sales de dialcoil-
 aminoetanol de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina,
 caracterizado porque se hace reaccionar una 3-acetonil-
 5 bencil-4-hidroxicumarina de la fórmula general:



en la cual R designa hidrógeno o un átomo de metal
 alcalino, tal como el sodio, con un dialcoilaminoetanol,
 15 después de haber substituído eventualmente el átomo de
 metal alcalino representado por R, por un átomo de
 hidrógeno.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
 caracterizado porque cuando R designa hidrógeno, se
 20 hace reaccionar un dialcoilaminoetanol con la 3- α -aceto-
 nilbencil-4-hidroxicumarina.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
 caracterizado porque cuando R designa un átomo de un
 metal alcalino, tal como el sodio, se transforma la sal
 25 de metal alcalino de la 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina
 en 3- α -acetoni**l**bencil-4-hidroxicumarina por medio de un
 ácido, después de lo cual se hace reaccionar la 3- α -ace-
 tonilbencil-4-hidroxicumarina obtenida con un dialcoil-

281030



aminoetanol.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque se emplea el ácido clorhídrico.

5ª.- Procedimiento según una cualquiera de las 5 reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se opera en el seno de un solvente polar o en medio acuoso.

6ª.- Procedimiento según una cualquiera de las 10 reivindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque se utilizan reactivos de partida puros que corresponden a las normas de la farmacopea americana.

7ª.- Procedimiento, en esencia, tal como queda descrito más arriba, particularmente a los ejemplos I y II.

8ª.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERI-
15 VADOS DE LA GUMARINA,
tal y como queda descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de catorce hojas mecanografiadas por una sola cara y de tres láminas de dibujos.

BARCELONA, 18 de Septiembre de 1962.

20

Ernest, Eugène, Gérard BILLEN
P.P.

A. GOMEZ ACEBU Y MUÑOZ
P.P.

201030

DIAGRAMAS

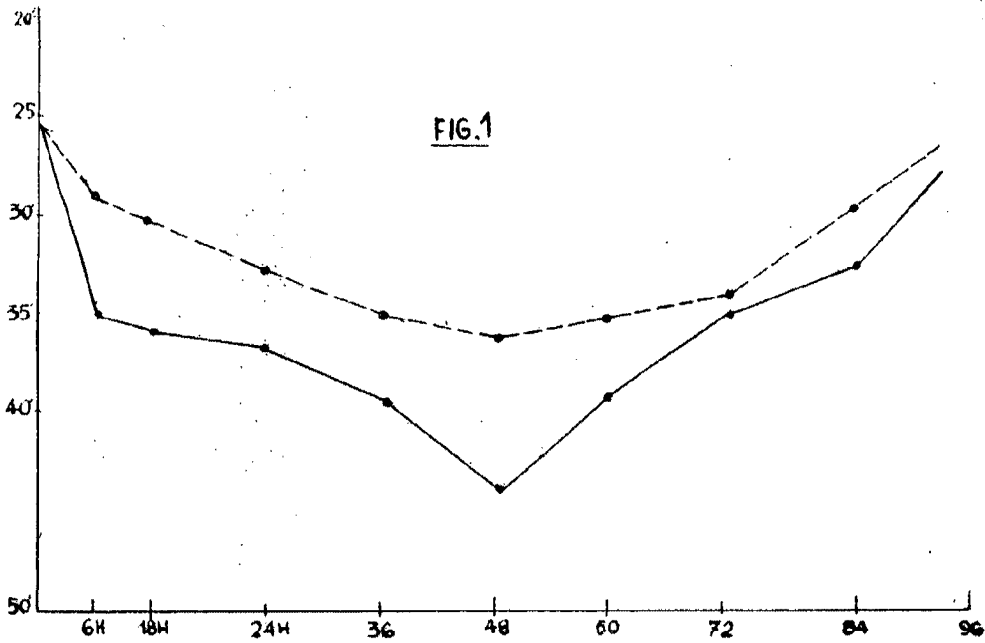
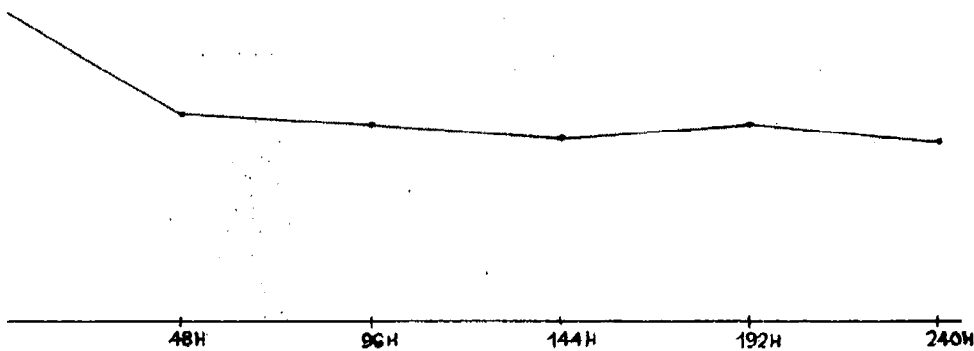


FIG.2



BARCELONA, 18 de Septiembre de 1962
Ernest, Eugène, Gérard BILLEN
P.P.

281030

DIAGRAMAS

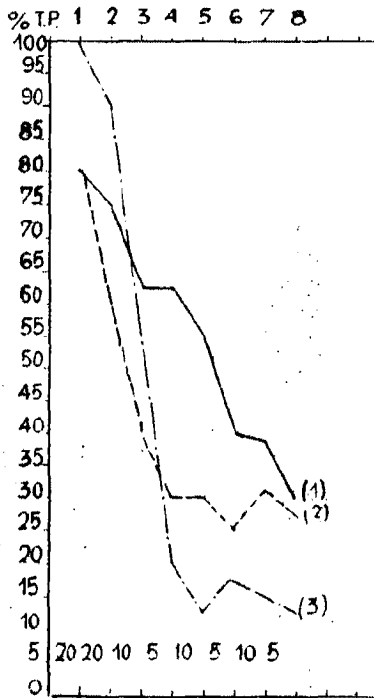


FIG.3

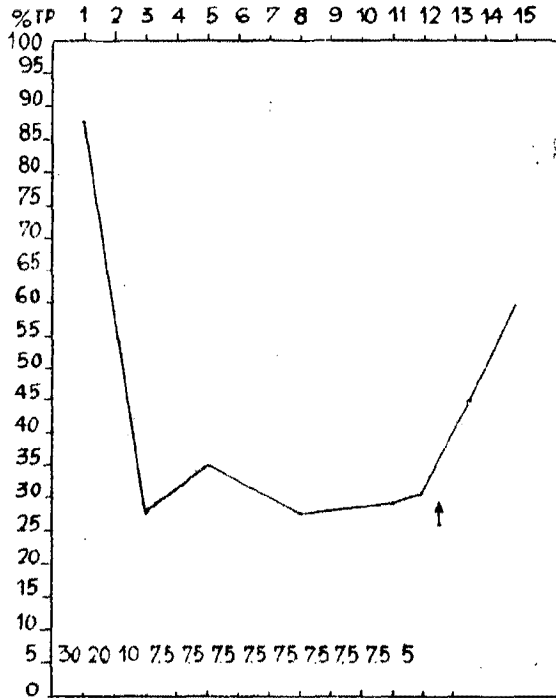


FIG.5

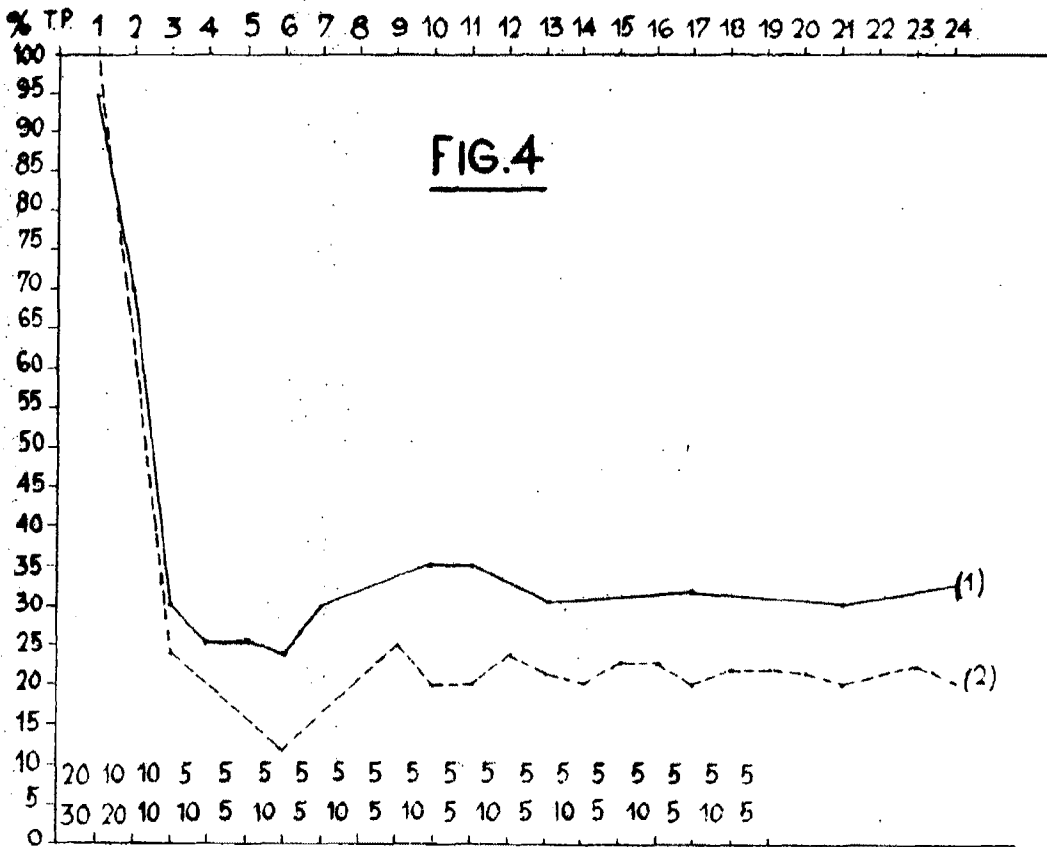


FIG.4

BARCELONA, 18 de Septiembre de 1962

Ernest, Eugène, Gérard BILLEN
P.P.

201030

DIAGRAMAS



% T.P. 12 24 36 48 60 72 84 96 108 120 132 144 156 168 180 192 204 216 228 240 252 264 276 288 300 312

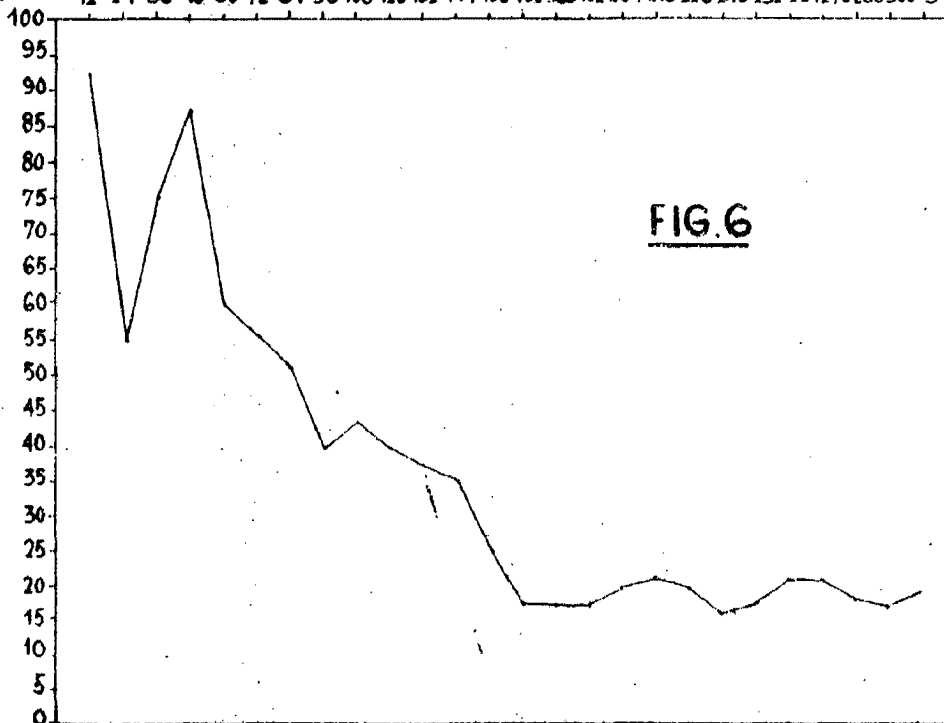


FIG. 6

BARCELONA, 18 de Septiembre de 1962
Ernest, Eugène, Gérard BILLEN
P.P.