

283 463



283 463

MEMORIA DESCRIPTIVA
que se acompaña a la solicitud de un

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE

PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACCIONES TERAPEUTICAS"

a favor de

Denis MONNIER

domiciliado en Ginebra, Suiza

PRIORIDAD: de la solicitud de patente suiza núm.
14.740/61, del 19 de diciembre de 1961.

INVENTOR: El Solicitante, de nacionalidad suiza.

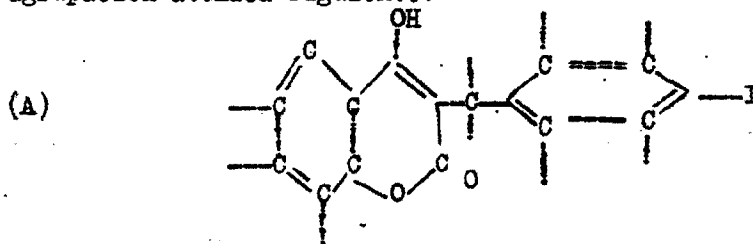


283463

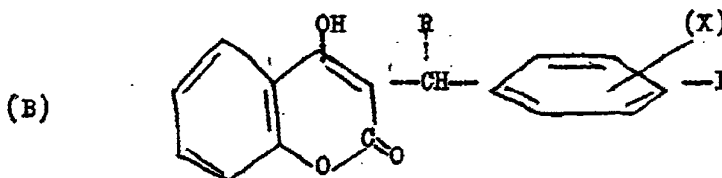
Se ha comprobado que fijando uno o varios átomos de yodo sobre los compuestos de acción anti-vitamina K, utilizados como anti-coagulantes, se incrementa la afinidad respecto al parénquima hepático, se reduce el tiempo de latencia y se prolonga e intensifica la eficacia de estos compuestos.

Basada en esta comprobación, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de acciones terapéuticas y particularmente a su procedimiento de preparación.

Los nuevos compuestos, cuyo procedimiento de preparación es el objeto de la invención se caracterizan por la presencia en su molécula de la agrupación atómica siguiente:



Estos compuestos pueden ser los que responden a la fórmula:



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un resto orgánico, pudiendo ser éste último únicamente hidrocarbonado o contener además otros átomos aparte del hidrógeno y el carbono, presentando por ejemplo una o varias funciones cetona, alcohol, aldehído, y en la que X representa de uno a cuatro sustitutivos eventuales de los átomos de halógeno del núcleo bencénico, pudiendo ser estos sustitutivos un átomo de hidrógeno, un grupo NO₂, alcoholo como CH₃, C₂H₅, un grupo alcoholo halogenado. Como grupo alcoholo halogenado, puede citarse el grupo -CFI₃.

283463



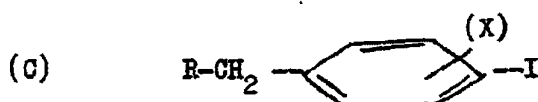
Entre los compuestos de fórmula (B) anterior, puede citarse en particular la 3- $\sqrt{\text{alfa-(para-yodofenil)-beta-acetil-etil}}$ 4-hidroxi-cumarina.

Estos nuevos compuestos objeto de la invención se han mostrado capaces de actuar no sólo sobre la hipercoagulabilidad sanguínea, sino también sobre las alteraciones del endotelio vascular y sobre la estasis sanguínea, factores patógenos que desempeñan un papel esencial en el mecanismo de la trombosis.

Como resultado de la presente invención se obtienen medicamentos preventivos y curativos que actúan sobre la hipercoagulabilidad sanguínea, sobre las alteraciones del endotelio vascular y sobre la estasis sanguínea. Estos medicamentos se caracterizan por el hecho de estar constituidos, en parte al menos, por uno o varios de los nuevos compuestos anteriormente definidos.

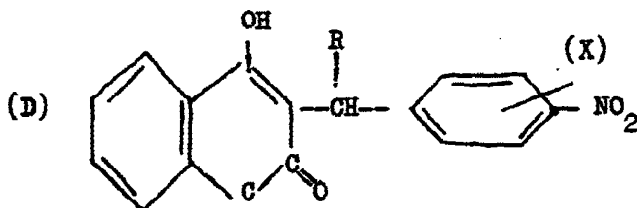
Esta invención tiene particularmente por objeto el procedimiento de preparación de dichos nuevos compuestos.

Un primer procedimiento de éstos consiste en hacer reaccionar 4-hidroxi-cumarina, eventualmente sustituida, con un compuesto de fórmula:



en la que R y X tienen los mismos significados que se indican antes para la fórmula (B).

Un segundo procedimiento consiste en someter a hidrogenación, con preferencia catalítica, un compuesto de fórmula





283463

en la que R y X tienen los mismos significados que se indican antes para la fórmula (B), de manera que se transforme el grupo nitro y el grupo amino, luego en diazoar la amina así obtenida y en tratar el compuesto diazonio con un yoduro o con ácido yodhídrico, preferentemente en presencia de cobre o de yoduro cuproso.

Un tercer procedimiento consiste en tratar, con amoníaco a presión, un compuesto de fórmula D anterior, pero en la que en lugar del grupo nitro- se encuentre un resto, por ejemplo un átomo de cloro o de bromo, que bajo la acción del amoníaco es sustituido por un resto $-NH_2$ de manera que se obtenga la amina correspondiente. Esta amina es sometida luego a una diazoación y el compuesto diazonio obtenido es tratado para obtener el derivado yodado que anteriormente se indica para el segundo procedimiento.

Los siguientes ejemplos, dados a título indicativo y no limitativo, se relacionan con la preparación de la 3- α -(parayodofenil)-beta-acetil-etil/ 4-hidroxi-cumarina.

El ejemplo 1 describe el primero de los procedimientos anteriormente indicados; los ejemplos 2 y 3 describen el segundo procedimiento y el ejemplo 4 el tercero.

Ejemplo 1

Se mezclan íntimamente 16 partes en peso de 4-hidroxi-cumarina y 29 partes en peso de para-yodobenzalacetona. La mezcla equimolecular obtenida es calentada sobre un baño de aceite a 135-140° durante diez horas. Se deja enfriar y se pulveriza.

Ejemplo 2

Se disuelve en alcohol etílico al 50% 1 g de 3(acetonil-para-nitro-bencil)4-hidroxi-cumarina. Se somete este compuesto a hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney, a la temperatura ordinaria. El catalizador es separado por filtración o centrifugación. La amina así obtenida es diazoada en presencia de nitrito de sodio y de ácido sulfúrico ($d = 1,8$) en exceso a la temperatura de $-4^{\circ}C$.



17 0
283463

5 El sulfato de diazonio así obtenido se mantiene a -4°C y se añade yoduro de potasio (0,30 g) en solución acuosa en presencia de Cu y Cu_2I_2 . Después de la reacción se calienta la solución a 50°C hasta el total desprendimiento del nitrógeno. Por enfriamiento se obtiene un precipitado amarillo que contiene la 3- $\sqrt{\text{alfa-(para-yodo-fenil)-beta-acetil-etil}}$ 4-hidroxi-cumarina.

En lugar de efectuar la hidrogenación sobre una solución alcohólica del producto de partida, se puede hacer sobre una suspensión de este producto en agua.

10 Ejemplo 3

Se reduce 1 g de 3-(acetoni-p-nitro-bencil)-Hidroxi-4-cumarina por hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney. La amina obtenida es diazoada en presencia de nitrito de sodio y de ácido clorhídrico en exceso a la temperatura de -4°C . Sobre la solución de cloruro de diazonio enfriada a -4°C se hace actuar yoduro de potasio (0,30 g) en solución acuosa en presencia de Cu y de Cu_2I_2 .

15 Se forma el yoduro de diazonio inestable, que es descompuesto por calentamiento a 50° . El producto obtenido es amarillo.

20 En este ejemplo se puede sustituir el yoduro alcalino por ácido yodhídrico.

Ejemplo 4

25 Se enfría 0,25 molécula-gramo de 3(acetonil-paracloro-bencil)-hidroxi-4-cumarina en solución en 800 cm³ de alcohol absoluto, colocándose en un tubo de hidrogenación, situado en una mezcla refrigerante. Se añaden 18 moléculas-gramo de amoníaco. Se sella el tubo, y se calienta con agitación aproximadamente a 140°C durante 10 horas.

30 Se extrae la amina, que es diazoada en presencia de un ácido mineral por un nitrito alcalino. La sal de diazonio es tratada con una solución de yoduro o de ácido yodhídrico, con preferencia en presencia de cobre y de yoduro cuproso.

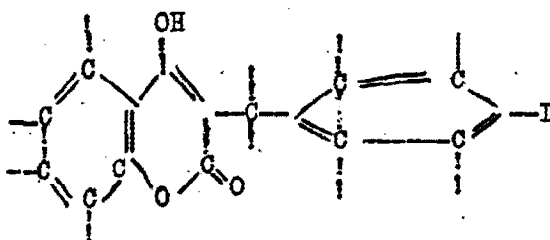


283463

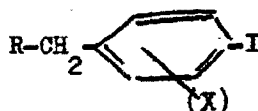
En lugar de partir del compuesto clorado, se puede partir del bromado.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de acciones terapéuticas cuya molécula comprende el siguiente grupo de átomos



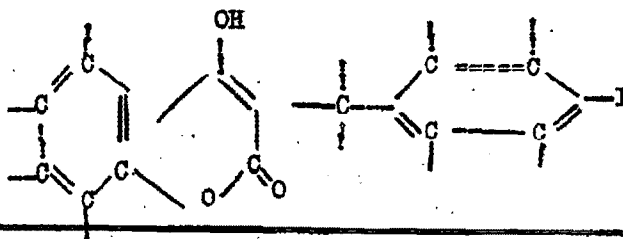
caracterizado porque se hace reaccionar 4-hidroxi-cumarina o un derivado sustituido de la misma con un compuesto de fórmula



en la que R representa un átomo de hidrógeno o un resto orgánico, pudiendo ser este último únicamente hidrocarbonado o contener además otros átomos aparte del hidrógeno y el carbono, presentando por ejemplo una o varias funciones cetona, alcohol, aldehído, y en la que X representa de 1 a 4 sustituidos eventuales de los átomos de hidrógeno del núcleo bencénico, pudiendo ser estos sustitutivos un átomo de halógeno, un grupo NO₂, alcoholo como CH₃, C₂H₅, o un grupo alcoholo halogenado.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se calienta una mezcla equimolecular de 4-hidroxi-cumarina y de para-yodo-benzalacetona.

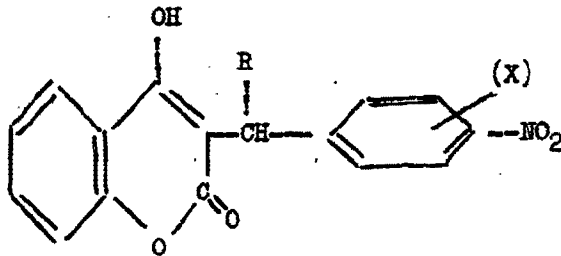
3. Procedimiento de preparación de compuestos de acciones terapéuticas cuya molécula contiene el siguiente grupo de átomos:





caracterizado porque se somete a una hidrogenación, preferentemente catalítica, un compuesto de fórmula

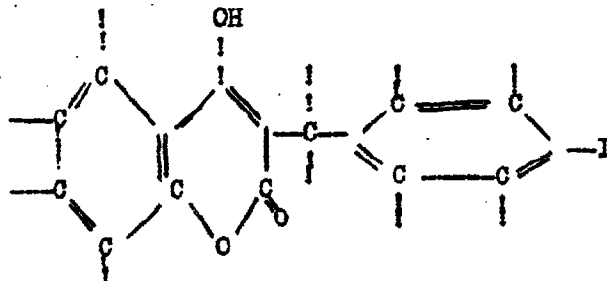
283463



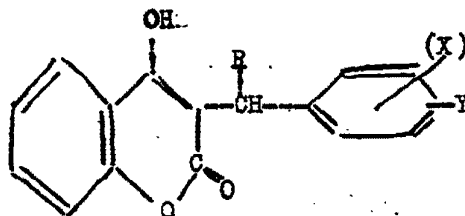
10 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un resto orgánico, pudiendo ser este último únicamente hidrocarbonado o contener también otros átomos aparte del hidrógeno y el carbono, presentando por ejemplo una o varias funciones cetona, alcohol, aldehilo, y en la que X representa de 1 a 4 sustitutivos eventuales de los átomos de hidrógeno del núcleo bencénico, pudiendo ser estos sustitutivos un átomo de halógeno,

15 un grupo alcohilo como CH_3 , C_2H_5 , o un grupo alcohilo halogenado, teniendo por finalidad dicha hidrogenación la transformación del grupo $-\text{NO}_2$ en grupo $-\text{NH}_2$; porque se diazoa luego la amina así obtenida y porque se trata el compuesto diazonio con un yoduro o con ácido yodhídrico, con preferencia en presencia de cobre y de yoduro cuproso.

20 4. Procedimiento de preparación de compuestos de acciones terapéuticas cuya molécula contiene el siguiente grupo de átomos:



caracterizado porque se trata con amoníaco a presión un compuesto de fórmula



283463



5 en la que R representa un átomo de hidrógeno o un resto orgánico, pudiendo ser este último únicamente hidrocarbonado o contener además - otros átomos aparte del hidrógeno y el carbono, presentando por ejemplo una o varias funciones, cetona, alcohol, aldehído, en la que X representa de 1 a 4 substitutivos eventuales de los átomos de hidrógeno del núcleo bencénico, pudiendo ser estos substitutivos un átomo de halógeno, un grupo NO_2 , alcoholo como CH_3 , C_2H_5 o un grupo alcoholo halogenado, y en la que Y representa un resto, como por ejemplo un átomo de cloro o de bromo que, bajo la acción de NH_3 , es sustituible por un resto -
10 $-\text{NH}_2$, de manera que se obtenga una amina; porque se diazoa luego esta amina y porque se trata el compuesto diazonio con un yoduro o con ácido yodhídrico, preferentemente en presencia de cobre y de yoduro cuproso.

15 Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACCIONES TERAPEUTICAS"

Todo conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ocho páginas escritas a máquina.

20 Madrid, 17 Diciembre 1.962

ALFONSO UNGRIA

P.P.

25