



283494

283 494

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

.....
PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "PROCEDIMIENTO DE

PREPARACION DE COMPUESTOS DE ACCIONES TERAPEUTICAS"

.....
a favor de

Denis MONNIER

domiciliado en Genève, Suiza

PRIORIDAD: de la solicitud de patente suiza no.
14.741/61 del 19 de diciembre de 1961

INVENTOR : El Solicitante, de nacionalidad suiza

"1a"



283494

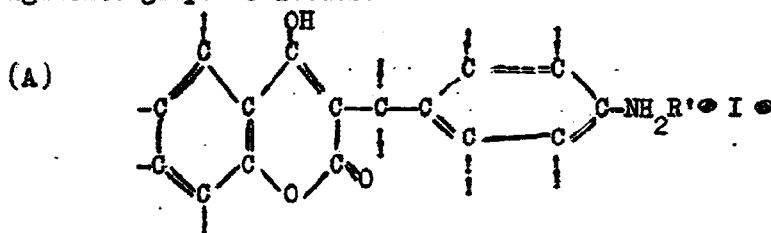
Se ha comprobado que fijando uno o varios átomos de yodo sobre los compuestos de acción anti-vitamina K, utilizados como anti-coagulantes, se incrementa la afinidad respecto al parénquima hepático, se reduce el tiempo de latencia y se prolonga e intensifica la eficacia de estos compuestos.

5

Basada en esta comprobación, la presente invención se relaciona con nuevos compuestos de acciones terapéuticas, y particularmente con 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 del siguiente grupo de átomos:

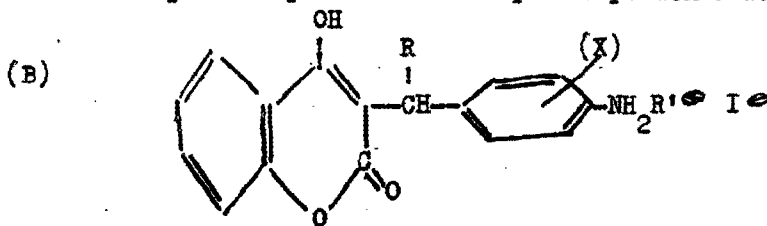
10



15

donde R' representa un átomo de hidrógeno o de metal alcalino o un resto alcohilo, teniendo con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono.

Estos compuestos pueden ser los que responden a la fórmula:



20

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 y presentar por ejemplo una o varias funciones cetona, alcohol, aldehído, y en la que X indica de uno a cuatro sustitutivos eventuales de los átomos de hidrógeno del núcleo bencénico, pudiendo ser estos sustitutivos un átomo de halógeno, un grupo NO₂, alcohilo como CH₃, C₂H₅, un grupo alcohilo halogenado como CFl₃, teniendo R' la misma significación indicada anteriormente en relación con la fórmula (A).

25

30



283494

Entre los compuestos de fórmula (B) anterior, pueden citarse los yoduros de 3- α -(p-amonio-fenil)-beta-(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina; en estos yoduros, R' puede ser ventajosamente hidrógeno o un grupo metilo o etilo.

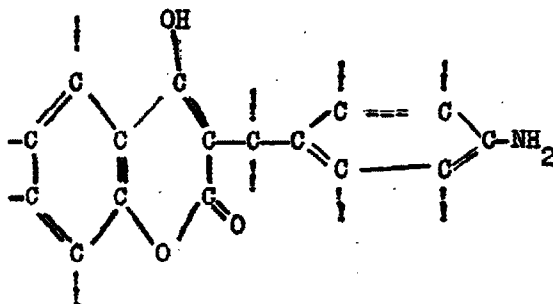
5 Estos nuevos compuestos objeto de la invención se han mostrado capaces de actuar no sólo sobre la hipercoagulabilidad sanguínea, sino también sobre las alteraciones del endotelio vascular y sobre la estasis sanguínea, factores patógenos que desempeñan un papel esencial en el mecanismo de la trombosis.

10 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.

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

Este procedimiento consiste en hacer reaccionar una amina que presente en su molécula el grupo

20



25

con un compuesto yodado de fórmula R'I, en la que R' representa un átomo de hidrógeno o un resto alcohilo, teniendo preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

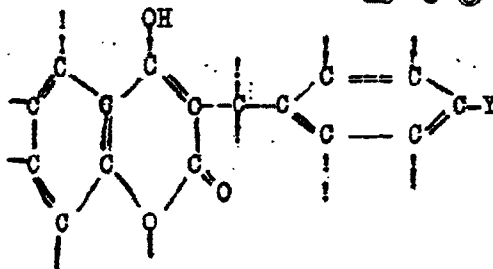
30

Para obtener dicha amina, se puede someter el compuesto nitrado correspondiente a una hidrogenación, con preferencia catalítica. Se puede tratar también con amoníaco a presión un compuesto que presente en



su molécula el grupo:

283494



en el que Y representa un átomo como de cloro o de bromo o un resto que, bajo la acción de NH_3 , es sustituible por un resto $-\text{NH}_2$.

Los siguientes ejemplos, dados a título indicativo y no limitativo, muestran cómo puede realizarse en la práctica el procedimiento de la invención para la preparación de yoduros de 3- α -(p-amoniofenil)-beta-(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina.

En principio, se parte en estos ejemplos de la 3- α -(4-nitrofenil)-beta-(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina, y se reduce por hidrogenación catalítica (níquel Raney) para formar la 3- α -(4-aminofenil)-beta-(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina. Se trata ésta con ácido yodhídrico o un yoduro alcalino o un yoduro de alcoholo, a fin de obtener yoduros de 3- α -(4-amoniofenil)-beta-(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina.

Ejemplo 1.

Se pone en solución 1 g de 3- α -(4-nitrofenil)-beta-(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina en 50 ml de etanol absoluto. Se efectúa una hidrogenación catalítica en presencia de níquel Raney, a la temperatura ordinaria. Se filtra el níquel y a la solución que contiene la 3- α -(4-aminofenil)-beta-(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina se añaden 15 g de yoduro de metilo. Se calienta la mezcla durante algunos minutos a 35°C y se deja reposar durante una hora.

El exceso de yoduro de metilo y el alcohol son evaporados al vacío. El producto obtenido es recristalizado en alcohol, presentándose en forma de pepitas amarillas de punto de fusión comprendido entre 148 y 150°C .



Ejemplo **2834**

5

Se pone en solución la 3- α -(4-nitrofenil)- β -(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina en una mezcla alcohol-agua 1:1. Se efectúa la hidrogenación catalítica como en el ejemplo 1. Se añade yoduro de metilo a la solución de 3- α -(4-aminofenil)- β -(acetil)-etil-4-hidroxi-cumarina. Después de haber calentado la mezcla durante algunos minutos a 35°C y de haberla dejado reposar una hora a temperatura ordinaria, se evapora al vacío el exceso de yoduro de metilo y la mezcla alcohol-agua. El producto obtenido es recrystalizado en alcohol, presentándose en forma de pepitas amarillas.

10

En los anteriores ejemplos 1 y 2, se puede sustituir el yoduro de metilo por ácido yodhídrico.

Ejemplo 3

15

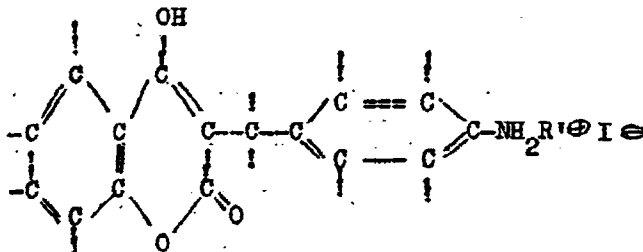
Se procede como en el ejemplo 1, pero el yoduro de metilo es sustituido por yoduro de etilo. La mezcla reactiva es calentada algunos minutos a 60°C y luego dejada durante una hora a temperatura ordinaria. Entonces se evaporan bajo vacío el exceso de yoduro de etilo y el alcohol. El producto obtenido es recrystalizado en alcohol.

REIVINDICACIONES

20

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

25



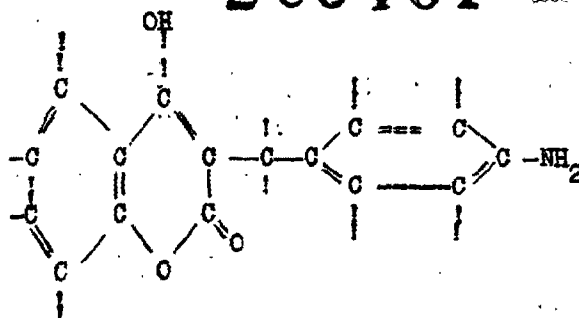
30

en la cual R' representa un átomo de hidrogeno, de metal alcalino o un resto alcohilo, teniendo de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, - caracterizado porque se hace reaccionar una amina que presenta en su



283494

molécula el grupo:



5

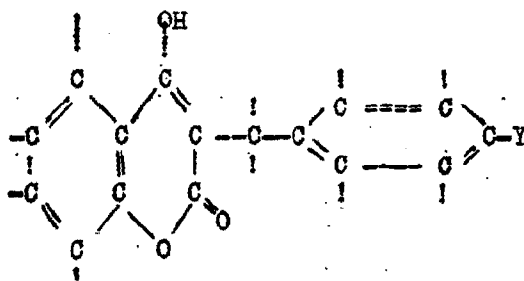
con un compuesto yodado de fórmula R' I en donde R' representa un átomo de hidrógeno o un resto alcohilo que tiene de preferencia de 1 a 4 átomos de carbono.

10

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la citada amina se obtiene por hidrogenación, de preferencia catalítica, del compuesto nitrado correspondiente.

15

3. Procedimiento según la reivindicación 1 caracterizado porque la citada amina se obtiene por tratamiento con amoníaco bajo presión de un compuesto que presenta, en su molécula, el grupo:



20

en el cual Y representa un átomo como un átomo de cloro o bromo o un resto que, bajo la acción de NH₃ es reemplazable por un resto de -NH₂.

25

4. 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 reivindica y describe en la presente memoria que consta de seis páginas escritas a máquina.

30

Madrid, 18 Diciembre 1.962.-
ALFONSO UNGRIA

P.P.