

F.C. 14-V-75

4 1 3 5 8 2



P - 54.156

S 7882 fol. 10 733

Memoria descriptiva

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>C07D 11A 01A</u>
---

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de SPOFA SPOJENÉ PODNIKY PRO  
ZDRAVOTNICKOU VÝROBU

entidad checoeslovaca

con domicilio en Husinecká lla, Praha-Zižkov,  
Checoeslovaquia.

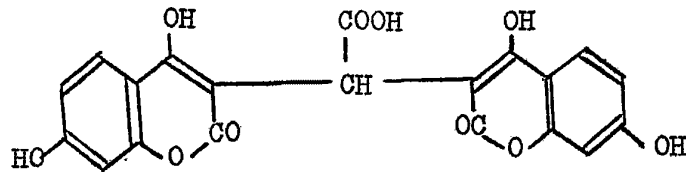
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL NUEVO  
ACIDO BIS- $\int$  4,7-DIHIROXICUMARINIL-3  $\int$ -ACETICO"  
(Clase Internacional C07d)

413582



El invento concierne a un procedimiento para la preparación del nuevo ácido bis-(4,7-dihidroxicumarinil-3)-acético de la fórmula

5



10

Este nuevo compuesto, hasta el momento no descrito todavía, constituye un importante inhibidor de la aglomeración de trombocitos, con gran amplitud terapéutica, sin efectos anticoagulantes, que puede ser utilizado clínicamente para la prevención de trombosis y embolias post-operatorias. En forma del ácido libre este compuesto puede ser administrado por vía peroral, y en forma de la solución de sal disódica, preparada a partir de sustancia cromatográficamente pura, puede ser administrado por vía parenteral. En la evaluación de acuerdo con el método de G. V. R. Born /Nature 124, 927, 1962/ este compuesto mostró el efecto inhibitorio más elevado hasta el momento conocido en una cantidad de 25  $\mu\text{g}$  (efecto inhibitorio de 50%) por 1 ml de plasma. Mediante ensayos usuales se comprobó que este compuesto era muy poco tóxico.

25

De acuerdo con el invento, el ácido bis-(4,7-dih

413582



droxicumarinil-3)-acético es preparado haciendo reaccionar 4,7-dihidroxycumarina con ácido glioxílico, después de lo cual el producto obtenido es transformado eventualmente en una sal, preferiblemente en la sal disódica.

5                    Para esta reacción puede utilizarse el ácido glioxílico en forma del hidrato o en forma de una solución del hidrato.

10                    En este caso, como un manantial del ácido glioxílico puede servir la mezcla de reacción obtenida de la reducción eléctrica del ácido oxálico. Como medio de reacción son apropiados agua, o un disolvente orgánico acuoso o anhídrido, miscible con agua, preferiblemente acetona acuosa al 20% libre de aldehidos y de alcoholes, llevándose a cabo la reacción a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

15                    Para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento es necesario partir de 4,7-dihidroxycumarina cromatográficamente pura, y asimismo el ácido bis-(4,7-dihidroxycumarinil-3)-acético obtenido debe ser cromatográficamente puro para la administración terapéutica por vía parenteral. Ambas sustancias pueden ser analizadas o valoradas por espectrofotometría o por cromatografía, en el caso últimamente citado por cromatografía en capa delgada frente a gel de sílice con la mezcla de disolventes de benceno-metanol-acetona-ácido acético (7:2:0,5:0,5) utilizando un modo

20

25

413582



de detección conocido (K. Fučík, S. Kořístek, Chem. listy, 45, 190, 1951). Otra condición más para la obtención de un producto con las propiedades exigidas la constituye el grado de pureza del medio de reacción, que no debe contener  
5 ninguna sustancia del carácter de un aldehído o de un alcohol, que podrían ofrecer la posibilidad de reacciones secundarias.

Desde luego, la reacción transcurre con rendimiento satisfactorio también en etanol acuoso, pero el producto de reacción está impurificado con vestigios de éster etílico resultante, que no puede ser eliminado ni siquiera por varias recristalizaciones, y que acompaña también en vestigios a la sal disódica, cuyas soluciones acuosas indicadas para la administración por vía parenteral se colorean  
10 en corto tiempo. Por esta razón el mejor medio de reacción lo constituye la acetona acuosa libre de aldehídos y alcoholes, sobre todo libre de metanol; en este medio de reacción se obtiene el ácido libre en calidad adecuada; en esta forma éste puede ser utilizado no sólo para la producción de  
15 formas de administración por vía oral sino también para la preparación de la sal disódica, que proporciona soluciones incoloras y estables para la administración por vía parenteral.  
20

El aislamiento del ácido bis-(4,7-dihidroxicumaril-3)-acético es muy fácil. En efecto, éste ya se separa  
25

413582



en caliente desde el medio de reacción, gracias a su pequeña solubilidad, en forma cristalina, del modo que son suficientes una mera filtración con succión y un lavado con acetona acuosa. A partir de las aguas madres enfriadas se separa todavía la segunda porción del producto, que se recristaliza en acetona. El rendimiento global es mayor del 90%.

El ácido bis-(4,7-dihidroxicumarinil-3)-acético constituye una sustancia incolora, que cristaliza con 1 molécula de agua y se descompone lentamente a una temperatura por encima de 245°C. Las constantes de ionización son:  $pK_1 : 3,04$ ;  $pK_2 : 7,1$ ;  $pK_3 : 10,0$ , en etanol al 50%. En el ensayo del grado de pureza, una solución preparada a partir de 100 mg de ácido, 80 mg de  $NaHCO_3$  y 20 ml de agua debe permanecer incolora de modo permanente.

La sal disódica de ácido bis-(4,7-dihidroxicumarinil-3)-acético, que constituye la sustancia de partida para la preparación de soluciones para inyección, se obtiene sencillamente por reacción del ácido con bicarbonato de sodio en medio acuoso. La separación de la sal por cristalización es facilitada mediante adición de acetona libre de aldehidos y de alcoholes.

El procedimiento de acuerdo con el invento es ilustrado de modo adicional con Ejemplos, en los cuales se indican las posibilidades de preparación en diferentes condiciones.

413582



Ejemplo.

1.- Una mezcla de 900 ml de una solución acuosa al 20% de acetona (libre de metanol) y 35,6 g de 4,7-dihidroxycumarina (cromatográficamente pura) se pone en ebullición hasta la total disolución y se añaden con agitación a la solución resultante 9,6 g de ácido glioxílico en forma del hidrato. Aproximadamente después de 10 minutos comienza a enturbiarse la solución con cristales que se sedimentan. Se pone en ebullición a reflujo todavía durante 1 hora más, se filtra con succión en estado todavía caliente el ácido bis-(4,7-dihidroxycumarinil-3)-acético que se separa por cristalización, se le lava con acetona acuosa al 20% y se le seca en vacío a 40-50°C. Rendimiento: 92 a 95% de un producto cromatográficamente puro, que se descompone lentamente a una temperatura superior a 245°C. Las aguas madres proporcionan después de enfriamiento una segunda porción del producto, que se recristaliza en acetona.

2.- Una suspensión de 35,6 g de 4,7-dihidroxycumarina (cromatográficamente pura) en 200 ml de acetona (libre de metanol) se lleva a ebullición, se mantiene hirviendo durante 10 minutos, se añaden 9,6 g de ácido glioxílico en forma del hidrato y la mezcla se pone en ebullición durante 1 hora más. El producto separado se filtra con succión en estado todavía caliente y es tratado tal como se indica en el Ejemplo 1. El rendimiento de ácido bis-(4,7-dihidroxycumari-

413582

10



nil-3)-acético cromatográficamente puro es de aproximadamente 80%. Por tratamiento de las aguas madres se obtiene el segundo producto, que se purifica por recristalización en acetona.

5                   3.- A la mezcla de reacción obtenida por reducción eléctrica del ácido oxálico, la cual contiene 7,8 g de ácido glioxílico, se añade acetona (libre de metanol) en una cantidad de 20% en volumen y 36,5 g de 4,7-dihidroxicumarina (cromatográficamente pura) y esta mezcla se pone en  
10 ebullición a reflujo durante 1 hora. El producto separado se filtra con succión en estado todavía caliente, y es tratado ulteriormente tal como se indica en el Ejemplo 1. Rendimiento aproximadamente 90%.

15                   4.- Una suspensión de 35,6 g de 4,7-dihidroxicumarina (cromatográficamente pura) en 900 ml de una solución acuosa al 20% de etanol se calienta a ebullición y se mantiene hirviendo hasta la total disolución, después de esto se agregan 9,6 g de ácido glioxílico en forma del hidrato y esta mezcla de reacción se pone en ebullición a reflujo bajo  
20 agitación durante 1 hora más. Por tratamiento tal como se indica en el Ejemplo 1 se obtiene el producto con un rendimiento de 88%. El ácido bis-(4,7-dihidroxicumarinil-3)-acético preparado de este modo es apropiado sólo para la administración por vía peroral, dado que incluso por varias recristalizaciones  
25 no puede obtenerse una sustancia pura, incolora y

413582



estable que proporcione soluciones para inyección.

5.- Una suspensión de 35,6 g de 4,7-dihidroxicumarina (cromatográficamente pura) y 9,6 g de ácido glioxílico en forma del hidrato se pone en ebullición en agua hasta la total reacción. El producto separado es aislado tal como se indica en el Ejemplo 1 y es purificado por recristalización en acetona.

6.- Preparación de la sal disódica.

A 4,1 g de ácido bis-(4,7-dihidroxicumarinil-3)-acético (cromatográficamente puro) se añaden 1,68 g de bicarbonato de sodio y 15 ml de agua y la mezcla es agitada hasta que se forma una solución transparente, que es mezclada con 31 ml de acetona (libre de metanol) y después de esto es hecha cristalizar. Cuando comienza a separarse lentamente la sal disódica se añaden a esto todavía 30 ml más de acetona, se enfría y los cristales separados se filtran con succión, se lavan con acetona y con éter y se secan. Rendimiento: 4 g. La sustancia contiene 1 molécula de agua de cristalización. Su solución acuosa al 10% tiene un valor de pH de 6,7 a 7,0; es incolora, transparente y estable. Su esterilización se efectúa filtrando a través de un filtro de vidrio sinterizado G<sub>5</sub>.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia, el 12 de Abril de 1.972, bajo el N° PV 2442-73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del

413582



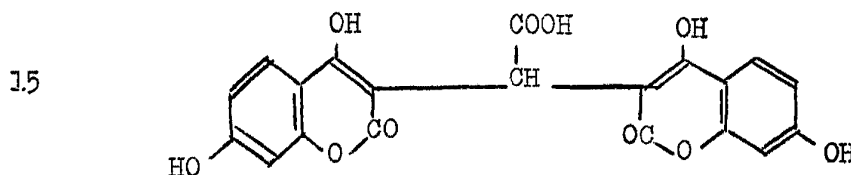
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para la preparación del nuevo ácido bis-(4,7-dihidroxicumarinil-3)-acético de la fórmula



20 caracterizado porque se hace reaccionar 4,7-dihidroxicumarina con ácido glioxílico, después de lo cual se transforma el producto obtenido eventualmente en una sal, preferiblemente en la sal disódica.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se utiliza el ácido glioxílico en forma del hidrato o en forma de una solución del hidrato.

413582

10



3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca  
racterizado porque como un manantial del ácido glioxílico  
se utiliza la mezcla de reacción obtenida de la reducción  
eléctrica del ácido oxálico.

5 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca  
racterizado porque la reacción se lleva a cabo en agua o en  
un disolvente orgánico acuoso o anhidro, miscible con agua.

10 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
y 4ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en  
acetona acuosa al 20%, libre de aldehidos y alcoholes.

6ª.- Procedimiento según una cualquiera de las rei  
vindicaciones 1ª a 5ª, caracterizado porque la reacción se  
lleva a cabo a la temperatura de ebullición de la mezcla de  
reacción.

15 7ª.- Procedimiento para la preparación del nuevo  
ácido bis-[4,7-dihidroxicumarinil-3]-acético.

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

20 Esta Memoria consta de diez hojas escritas a má  
quina por una sola cara.

Madrid, 10 MAYO 1973  
P.A.

Alberto de Elizaburu  
P.A. 

5.5.73  
AMC/

