

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 40964

Kl. 12 q, 24

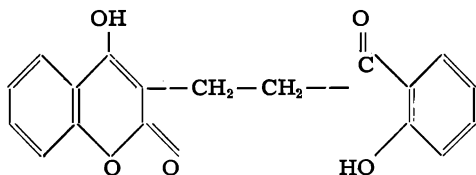
SPOFA, spojené farmaceutické závody, národní podnik

Praga, Czechoslovakia

Sposób wytwarzania nowych środków antykoagulacyjnych

Patent trwa od dnia 6 marca 1956 r.

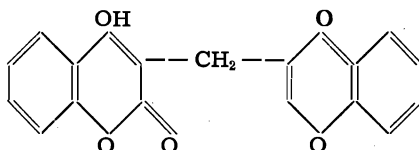
Znany jest sposób wytwarzania nowego środka antykoagulacyjnego, polegający na tym, że 3-(2-salicyliloetylo)-4-hydroksykumarynę o wzorze



cyklizuje się z estrem kwasu mrówkowego w obecności sodu metalicznego.

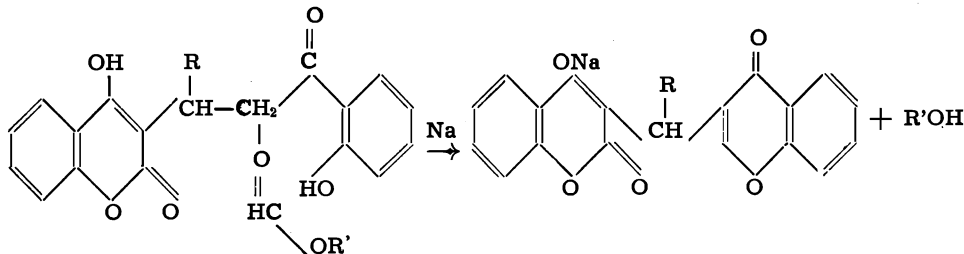
Otrzymaną sól sodową chromonylo-3-(4-hydro-

ksykumarynylo-3)-metanu można w zwykły sposób przez zakwaszenie przeprowadzić w wolny związek o wzorze



Stwierdzono, że dalsze homologi tego rzędu można otrzymywać, jeśli 3-(2-salicylilo-1-alkiloetylo)-4-hydroksykumarynę cyklizować w analogiczny sposób z estrem kwasu mrówkowego i sodem.

Reakcja przebiega według niżej podanego schematu



W schemacie tym R oznacza rodniki metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy, pentylowy, heksylowy, aralkilowy np. benzylowy lub furylowy. Służącą za produkt wyjściowy 3-(2-salicylilo-1-alkiloetylo)-4-hydroksykumarynę można w znany sposób otrzymać przez alkaliczną hydrolizę odpowiednich alkilideno-bis-4-hydroksykumaryn.

Alkilideno-bis-4-hydroksykumarynę można wytworzyć przez kondensację 4-hydroksykumaryny z alifatycznym aldehydem (Porównaj na przykład Anschütz Ann. 315, 213/1909 K. Sullivan, C. F. Huebner, N. A. Stahmann i K. P. Link J. An. Chem. Soc. 65, 2290/1943).

Podane w literaturze najwyższe wydajności wynoszą około 67% teorii przy najniższych czynach szeregu homologicznego.

Konieczne jest przy tym produkty te oczyszczać przez krystalizację, na przykład z roztworu alkoholowego dioksanu, w przeciwnym bowiem razie otrzymuje się związki o zbyt niskiej temperaturze topnienia, które nie nadają się zarówno do celów farmaceutycznych jak też jako półprodukty.

Stwierdzono, że można otrzymać produkty o dużej czystości i z wydajnością powyżej 90% teorii, jeśli użyć odpowiednich aldehydów w postaci trimerów, przy czym 4-hydroksykumaryna depolimeryzuje trimer i bezpośrednio kondensuje się z powstałym monomerem.

Produkt kondensacji natychmiast wydziela się z rozpuszczalnika, np. z alifatycznego alkoholu i wykazuje teoretyczną temperaturę topnienia, odpowiadającą czystemu związkowi, tak, że odpada konieczność dalszego oczyszczania go.

Stosuje się zatem zamiast acetaldehydu — paraaldehyd, a zamiast aldehydu propionowego — paraaldehyd propionowy. Przez wykorzystanie ługów macierzystych, po odfiltrowaniu produktu kondensacji, do następnej szarży osiąga się wydajność do 95%.

Otrzymaną w ten sposób alkilideno-bis-4-hydroksykumarynę zamienia się na odpowiednią 3-(2-salicylilo-1-alkiloetylo)-4-hydroksykumarynę za pomocą alkalicznej hydrolizy.

Nowe pochodne otrzymane według wynalazku wykazują wyjątkowo wysokie działanie obniżające krzepliwość krwi, które przewyższa działanie prawie wszystkich dotychczas znanych związków kumaryny. Dlatego też mogą one być korzystnie stosowane jako lek, przy czym ich działanie może być łatwo regulowane przez stosowanie witaminy K. Nowa substancja wykazu-

je znikome działanie toksyczne, tak, że w wielu przypadkach trudno jest ustalić śmiertelne dawki.

Przykład I. Otrzymywanie 1-(chromonylo-3)-1-(4-hydroksykumarynylo-3)-etanu.

35,1 g 3-(2-salicylilo-1-metyloetylo)-4-hydroksykumaryny (o temperaturze topnienia 172°C, $R_F = 0,86$, która w układzie chromatograficznym butanol — woda — amoniak, pod wpływem światła ultrafioletowego daje plamę fluoryzującą zielono-niebieską, a przy zastosowaniu metody wykrywania K. Fućika staje się widoczna jako plama żółto zabarwiona) zawieszają się w mrówczanie etylowym. Po oziębieniu do temperatury 0° — 5°C dodaje się 10,3 g sodu metalicznego w postaci drutu i mieszaninie reakcyjnej w tej temperaturze pozwala się tak długo reagować, dopóki nie wydzieli się sól. Wydzieloną sól odsącza się i rozpuszcza w wodzie. Otrzymany roztwór zakwasza się do pH = 3 i powstały osad odsącza i przekrystalizowuje z kwasu octowego. Otrzymany w ten sposób produkt topnieje w temperaturze 179,5°C. Produkt nie wykazuje fluorescencji w świetle ultrafioletowym i daje się wykryć według chromatograficznej metody Fućika (Chem. Listy 46, 190, 1952). W układzie butanol — woda — amoniak, produkt wykazuje $R_F = 0,85$; plama jest cytrynowo-żółta.

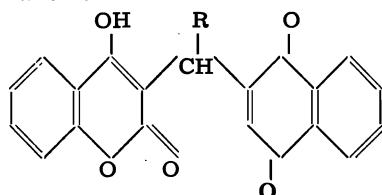
Przykład II. Otrzymywanie 1-(chromonylo-3)-1-(4-hydroksykumarynylo-3)-propanu.

36,5 g 3-(2-salicylilo-1-etyloetylo)-4-hydroksykumaryny w sposób podobny jak w przykładzie I traktuje się mrówczanem etylu i sodem. Po skończonej cyklizacji otrzymaną sól odsącza się, rozpuszcza w wodzie i wytrąca przez zakwaszenie roztworu do pH = 3. Produkt nie wykazuje fluorescencji w świetle ultrafioletowym i daje się wykryć za pomocą chromatografii na papierze według metody Fućika (daje cytrynowo-żółtą plamę).

Przykład III. W ten sam sposób z 1-(chromonylo-3)-1-(4-hydroksykumarynylo-3)-butanu o temperaturze topnienia 130°C i 3-(2-salicylo-1-propyloetylo)-4-hydroksykumaryny otrzymuje się odpowiednią pochodną butanową. Również dalsze homologi mogą być analogicznie otrzymane, jeśli użyje się, jako produkty wyjściowe, odpowiednie alkilowane związki. Szczególnie interesujące są te pochodne w których R w wyżej podanym ogólnym wzorze oznacza rodnik izopropylowy albo izobutylowy.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych środków antykoagulacyjnych znamienny tym, że podstawioną 3-(2-salicyloetylo)-4-hydroksykumarynę cyklizuje się przez działanie estrem etylowym kwasu mrówkowego i sodem metalicznym do podstawionego 1-(chromonylo-3)-1-(4-hydroksykumarynylo-3)-metanu o ogólnym wzorze



w którym R oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub furylowy.

2. Sposób według zastrz. 1 znamienny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się 3-(2-salicylo-1-alkiloetylo)-4-hydroksykumarynę, otrzymaną przez kondensację 4-hydroksykumaryny z trimerem aldehydu i następną hydrolizę.

SPOFA, spojené farmaceutické závody národní podnik.

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych