



607 ob 7/34

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 38550

Kl. 12 q, 24

Spořa spojené farmaceutické zářody nářodni podnik*)

Praga, Czechosłowacja

Sposób wytwarzania środków przeciwkoagulacyjnych

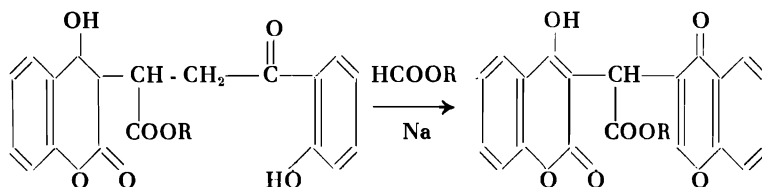
Patent trwa od dnia 12 lipca 1954 r.

Pierwszeństwo: 23 lipca 1953 r. (Czechosłowacja)

Wiadomym jest, że niektóre pochodne 4-hydroksykumaryny wykazują dużą aktywność antyprotrombinową. Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych produktów tego rodzaju, wykazujących nadzwyczaj silną i długotrwałą aktywność przeciwkoagulacyjną.

Stwierdzono, że można wytwarzać nowe estry kwasu chromonylo -3-/4'-hydroksykumarynylo-

-3'/-octowego przez cyklizację estrów kwasu α -/4 -hydroksykumarynylo -3/- β -salicylilopropionowego, na przykład działając na nie mrówczanem alkilowym w obecności sodu metalicznego. Produkty reakcji obdarzone są wielką aktywnością przeciwkoagulacyjną oraz wykazują właściwości trujące w stosunku do szczurów.



R = alkil

Przykład. 15 części wagowych estru etylowego kwasu α -/4 -hydroksykumarynylo -3- β -salicylilopropionowego rozpuszcza się w 350 częściach wagowych suchego i obojętnego mrówczanu etylu. Następnie dodaje się 3,9 części wagowych sodu metalicznego mieszając i

ochładzając do temperatury $-5^\circ-0^\circ\text{C}$. Widoczna reakcja rozpoczyna się po 3 godzinach gdy temperatura podniesie się do 0°C . W godzinę później reakcja jest prawie zakończona. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w ciągu dwóch dni, po czym odsącza się sól sodową barwy jasno brunatnej.

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Zelimir Procházka.

Produkt jeszcze wilgotny rozpuszcza się w 1000 częściach wagowych wody i roztwór zakwasza się dodając 15 części wagowych stężonego kwasu solnego. Osad odsącza się i suszy w temperaturze 100°C. Wydajność wynosi 12,3 części wagowych. Suchy produkt rozdrabnia się i ekstrahuje 65 częściami wagowymi benzyny, po czym odsącza się. Produkt topi się w temperaturze 165—166°C, wydajność wynosi 12,3 części wagowych. Po trzykrotnym przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroformu z benzyną lub z alkoholu, produkt topi się w temperaturze 177—178°C.

Analiza elementarna: dla $C_{22}H_{16}O_{7,392}$.
Wyliczono — 66,33% C 4,11% H 11,47% -OC₂H₅
oznaczono 67,60% C 4,57% H 10,72% -OC₂H₅

Równoważnik ustalony przez miareczkowanie = 389. Ester etylowy kwasu chromonylo-3-/4'-hydroksykumarynylo-3'/octowego posiada większą aktywność biologiczną aniżeli większość środków przeciwkoagulacyjnych dotychczas znanych. Jego działanie trwa wiele dni lub nawet kilka tygodni i może być powstrzymane przez witaminę K.

Z innych estrów alkilowych posiadających aktywność biologiczną należy wymienić ester metylowy, propylowy, izopropylowy n-butyłowy, izobutyłowy i benzylowy.

Można stosować produkty wytworzone sposobem według wynalazku jako takie lub w postaci ich soli rozpuszczalnych.

Estry kwasu chromonylo-3-/4'-hydroksykumarynylo-3'/octowego wykazują poza tym dużą aktywność jako trucizny na szczury. Ester etylowy na przykład jest bardzo skuteczny, szczególnie przy dłuższym stosowaniu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania środków przeciwkoagulacyjnych znamienny tym, że estry kwasu α -/4- hydroksykumarynylo-3/- β -salicylilopropionowego poddaje się cyklizacji w celu otrzymania estrów kwasu chromonylo-3-/4' hydroksykumarynylo-3'/octowego lub ich soli.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że cyklizację przeprowadza się działając na wyżej wymienione estry mrówczanem alkilowym w obecności sodu metalicznego.
3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że wolny ester kwasu chromonylo-3-/4'-hydroksykumarynylo-3'/octowego wytrąca się przez zakwaszenie roztworów jego soli rozpuszczalnych.

Spofa spojené farmaceutické
závody národník podnik .

Zastępca: Kolegium Rzeczników Patentowych