

Warszawa, dnia 5 stycznia 1952 r.



107 d 7/30

RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 34405

Kl. 12 q, 24

„Spofa“ spojení farmaceutické závody, národní podnik

(Praga, Czechoslovakia)

Sposób wytwarzania związków obniżających poziom protrombiny we krwi

Zgłoszono 3 lutego 1947 r.

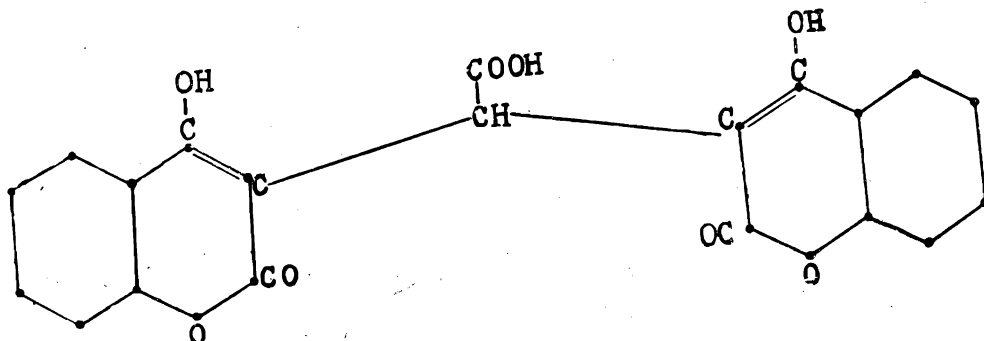
Udzielono 27 marca 1951 r.

W patencie nr 34211 opisano sposób wytwarzania związku obniżającego poziom protrombiny we krwi, otrzymywanego przez sprzężenie estru etylowego kwasu glioksalowego z 4-oksykumaryną. Powstający w ten sposób ester etylowy kwasu bis-(4-oksykumarynylo-3)-octowego jest niezwykle szybki w swym działaniu. Rozpoczyna on działanie już po 2 — 3 godzinach od czasu wprowadzenia go do organizmu i szybko wydziela się z organizmu tak, że za pomocą tego środka można utrzymywać zawartość protrombiny we krwi na pożądanym poziomie. Oko-

liczność ta posiada duże znaczenie przy praktycznym stosowaniu tego środka w terapii.

Obecnie stwierdzono, że ester etylowy kwasu bis-(4-oksykumarynylo-3)-octowego można otrzymać innym sposobem, który umożliwia jednocześnie otrzymywanie homologów estrów tego kwasu, przy czym otrzymywane związki wykazują również korzystne właściwości odnośnie mocy i czasu trwania działania na poziom protrombiny we krwi.

Sposób według wynalazku polega na tym, że wolny kwas bis-(4-oksykumarynylo-3)-octowy o wzorze



otrzymywany, np. przez sprzęganie dwóch cząsteczek 4-oksokumaryny z jedną cząsteczką kwasu glioksalowego, poddaje się estryfikacji za pomocą alkoholu w takich warunkach, że w reakcję wchodzi grupy karboksylowe, ale nie grupy wodorotlenowe.

Najkorzystniej estryfikowanie przeprowadzać w podwyższonej temperaturze za pomocą alkoholu nasyconego suchym chlorowodem. Tak otrzymane estry posiadają postać bezbarwnych kryształów nierozpuszczalnych w wodzie, ale rozpuszczalnych w acetonie. Występują one przeważnie w dwóch postaciach tautomerycznych, które można otrzymać w postaci czystej, przy czym niżej topliwy tautomer topnieje w temperaturze 149°C, a wyżej topliwy — w temperaturze 173°C. Przez przekrystalizowanie z odpowiedniego rozpuszczalnika, np. acetonu, można przeprowadzać jedną postać tautomeryczną w drugą i odwrotnie.

Przy estryfikowaniu stwierdzono, że przy większym stężeniu chlorowodoru w alkoholu i dłuższym okresie czasu ogrzewania tworzą się tautomery wyżej topliwe. Przez przekrystalizowanie z acetonu można wyżej topliwy tautomer przeprowadzać w tautomer o niższej temperaturze topnienia.

Przykład I. 2 g kwasu bis-(4-oksokumarynylo-3)-octowego rozpuszcza się w 26 cm³ normalnego roztworu chlorowodoru w etanolu w temperaturze 60°C i utrzymuje w niej w przeciągu 22 godzin. Wykryształowujący ester etylowy odsysa się i przemywa etanolem. Otrzymuje się 1,8 g estru o temperaturze topnienia 148°C.

Przykład II. 2 g kwasu bis-(4-oksokumarynylo-3)-octowego rozpuszcza się w 30 cm³ normalnego roztworu chlorowodoru w etanolu i roztwór gotuje się w ciągu 5 godzin pod chłód-

nicą zwrotną. Otrzymuje się 1,85 g estru etylowego o temperaturze topnienia 148 — 149°C.

Przykład III. 2 g kwasu bis-(4-oksokumarynylo-3)-octowego rozpuszcza się w 26 cm³ 9,22 normalnego roztworu chlorowodoru w etanolu i roztwór ogrzewa się w ciągu 48 godzin w temperaturze 60°C. Wykryształowuje 1,8 g estru etylowego o temperaturze topnienia 173 — 175°C. Po przekrystalizowaniu z sześciokrotnej ilości acetonu temperatura topnienia obniża się do 148 — 149°C.

Przykład IV. 2 g kwasu bis-(4-oksokumarynylo-3)-octowego rozpuszcza się w 35 cm³ normalnego roztworu chlorowodoru w metanolu i następnie gotuje pod chłodziłą zwrotną w ciągu 5 godzin. Wykryształowuje ester metylowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 202 — 203°C.

W podobny sposób jak to przedstawiono w przykładach, można wytwarzać inne estry, np. ester propylowy, w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 139 — 141°C lub ester *n*-butylowy w postaci drobnych kryształów bezbarwnych o temperaturze topnienia 155°C. Estry te działają na poziom protrombiny we krwi tak samo jak ester etylowy kwasu bis-(4-oksokumarynylo-3)-octowego.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania związków obniżających poziom protrombiny we krwi, znamieny tym, że kwas bis-(4-oksokumarynylo-3)-octowy estryfikuje się za pomocą alkoholu.

„Spofa“
spojené farmaceutické závody
národní podnik

Zastępca: inż. Jerzy Hanke
rzecznik patentowy

