

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA 20 JUN. 1978
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

(19) ES (11) (21) (22)

NUMERO	467.826
FECHA DE PRESENTACION	14-3-1978

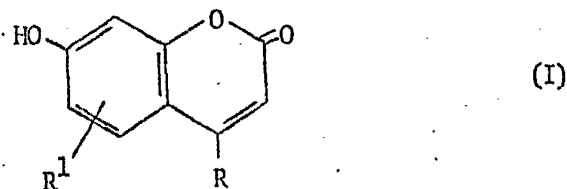
(10) A1

PATENTE DE INVENCION

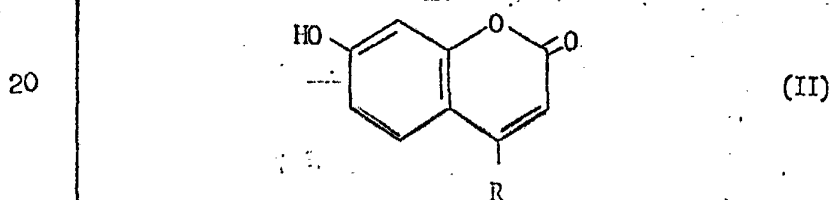
(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/1 A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(64) TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE CUMARINA"		
(71) SOLICITANTE (ES) FISONS LIMITED (14913/75 NDW/EJL/LD)		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra		
(72) INVENTOR (ES) John Townend y Richard Hazard		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ		

1 Esta invención se refiere a procedimientos para preparar derivados de cumarina.

En un aspecto, esta invención proporciona un procedimiento de preparación de derivados de cumarina de
5 fórmula



(donde R representa un grupo alcoholo de C1 a C6 sustituido o no sustituido, un grupo fenilo, o un grupo fenilalcoholo de C7 a 10, R¹ representa un grupo alcanilo de C2 a 6, y los sustituyentes de hidroxilo y R¹ son orto uno con respecto a otro) en los que una cumarina sustituida por hidroxilo de fórmula
15



(donde R es como se ha definido antes) se acila en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar el compuesto deseado, de fórmula general I.
25

R representa preferiblemente un grupo alcoholo no sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, siendo el metilo uno de tales grupos especialmente preferido. Cuando
30 R representa un grupo fenilalcoholo, sin embargo, es prefe

1 riblemente bencilo.

El agente de acilación empleado ha de elegirse, naturalmente, de modo apropiado, para dar el grupo R^1 deseado en el compuesto de fórmula I producido, siendo grupos R^1 preferidos los grupos alcanoilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono, especialmente acetilo. Los agentes de acilación preferidos son los de fórmula R^1X (donde R^1 es como se ha definido anteriormente y X representa cloro, bromo, hidroxilo ó $-OR^1$ (donde R^1 es como se ha definido anteriormente), así por ejemplo cloruros y bromuros de acilo, ácidos carboxílicos y anhídridos de ácido carboxílico. Los agentes preferidos para producir un compuesto de fórmula I en el que R^1 representa acetilo son pues el cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, ácido acético o anhídrido acético, siendo el más preferido el cloruro de acetilo.

El catalizador de Friedel-Crafts empleado es convenientemente cloruro de aluminio, pero pueden emplearse alternativamente otros ácidos de Lewis, por ejemplo cloruro de zinc o cloruro férrico. Si se desea, puede incorporarse en la mezcla de reacción un modificador de características de la masa fundida, por ejemplo cloruro de sodio, que es inerte en las condiciones de reacción.

La proporción molar de catalizador de Friedel-Crafts a cumarina sustituida por hidroxilo de fórmula general II es preferiblemente de 3,8:1 a 6,0:1, y la proporción molar de modificador de características de la masa fundida a catalizador de Friedel-Crafts es preferiblemente de 1:1 a 0,1:1. Convenientemente, se emplean de 0,1 a 1,2 moles de agente de acilación por mol de cumarina sustituida

1 por hidroxilo de fórmula general II.

La reacción se lleva a cabo descablemente a una temperatura de desde 130° a 200°C, y más preferiblemente a una temperatura de desde 140° a 170°C.

5 Naturalmente, la invención se extiende a un derivado de cumarina de fórmula general I siempre que se haya preparado por un procedimiento tal como aquí se describe.

Los derivados de cumarina de fórmula general I son útiles como compuestos intermedios en la preparación de compuestos farmacológicamente activos descritos y reivindicados en la memoria descriptiva completa de la Patente del Reino Unido nº 1.144.905, de los mismos autores que la presente. En particular, puede convertirse 4-metil-7-hidroxí-8-acetilcumarina en 2,6-dihidroxí-acetofenona por hidrólisis con una disolución acuosa de una base de metal alcalino, por ej. hidróxido de sodio.

15 Hasta ahora, los compuestos de fórmula general I se han preparado por un procedimiento que implica una reestructuración de Fries. Tal reacción implica comercialmente un aparato complejo, que es evitado por el procedimiento de la presente invención. Además, se ha encontrado en la invención que el rendimiento obtenible en el presente procedimiento es sorprendentemente más alto que el obtenible en el procedimiento que implica la reestructuración de Fries.

25 La invención se describirá ahora, aunque sólo como ilustración, en el Ejemplo siguiente.

Ejemplo

30 Se colocaron 4-metil-7-hidroxí-cumarina (26,4 g), cloruro de aluminio (76,1 g) y cloruro de sodio (9,5 g) en

1 un matraz, y se agitaron para lograr un mezclado razonable.
El matraz se sumergió después en un baño de aceite, y la
temperatura se elevó a 150°C. El desprendimiento de clo-
5 ruro de hidrógeno comenzó a alrededor de 100°-110°C. Des-
pués de mantener la temperatura a 150°C durante 15 minu-
tos, la masa fundida producida se calentó a 160°C y se agi-
tó hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidró-
geno. La agitación se continuó mientras se añadía cloruro
de acétilo (11,8 ml) a la masa fundida durante un período
10 de alrededor de 30 minutos. Después de mantener la masa
fundida a 160° a 165°C durante otros 15 minutos, se vertió
con agitación en agua (1000 ml). El producto sólido se se-
paró por filtración, se lavó para eliminar el cloruro, y
se secó. Al analizarlo, se encontró que el sólido conte-
15 nía alrededor de 70% en peso de 4-metil-7-hidroxi-8-acetil-
cumarina y alrededor de 30% en peso de 4-metil-7-hidroxi-
-6-acetilcumarina. Este último isómero se separó por re-
cristalización del producto tres veces a partir de alcohó-
les metilados industriales al 85%, produciendo 20,4 g de
20 una 4-metil-7-hidroxi-8-acetil-cumarina, de p.de f. 167°-
169°C.

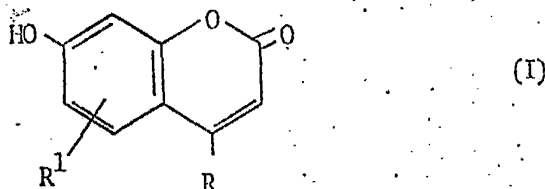
25

30

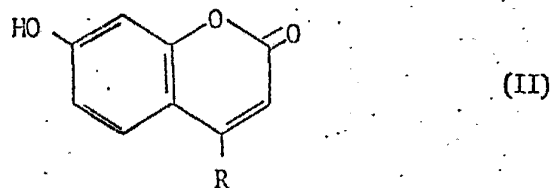
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de cumarina de fórmula



(donde R representa un grupo alcohilo de C1 a 6 sustituido o no sustituido, un grupo fenilo o un grupo fenilacohilo de C7 a 10, R¹ representa un grupo alcanofilo de C2 a 6, y los sustituyentes de hidroxilo y R¹ son orto entre sí), en el que una cumarina sustituida por hidroxilo de fórmula



(donde R es como se ha definido antes) se acila en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts para dar el com-

1 - puesto deseado de fórmula I.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que R representa un grupo alcohol no sustituido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

5 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª, en el que R¹ representa un grupo alcanoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

10 4ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, en el que el agente de acilación empleado es un compuesto de fórmula R¹X (donde R¹ es como se ha definido en la reivindicación 1ª, y X representa cloro, bromo, hidroxilo o -OR¹ donde R¹ es como se ha definido anteriormente).

15 5ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador de Friedel-Crafts empleado es cloruro de aluminio, cloruro de zinc o cloruro férrico.

20 6ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción molar de catalizador de Friedel-Crafts a compuesto de fórmula II es desde 3,8:1 a 6,0:1.

25 7ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción molar de agente de acilación a compuesto de fórmula II es de 1,0:1 a 1,2:1.

30 8ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se incorpora un modificador de características de la masa fundida en la mezcla de reacción, en una proporción con el catalizador de Friedel-Crafts de desde 1:1 a 0,1:1.

1 9ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, que se efectúa a una temperatura de desde 130ª a 200ªC.

5 10ª.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, para la preparación de 4-metil-7-hidroxi-8-acetil-cumarina, en el que el agente acilante empleado es cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, ácido acético o anhídrido acético.

10 11ª.- Un procedimiento de preparación de derivados de cumarina.

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

Esta Memoria consta de siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid, 28. MAR 1978

P.A.

Oscar de Elizaburu
Por Poder.

20

25

30

20038

JL/

