



PATENTE DE INVENCION

230634

230634

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

S o b r e :

"UN METODO DE ESTERIFICACION DEL ACIDO-2-HIDROXI-4- AMINO-BEN-
ZOICO CON FENOLES"

Solicitante: LØVENS KEMISKE FABRIK ved A. KONGSTED, de nacio-
nalidad danesa, residente en COPENHAGEN (Dina-
marca) 19, Bronshøjvej.

Inventor: Cand. pharm. Carl Lund JENSEN, de nacio-
nalidad danesa, residente en HOLTE (Di-
namarca) Vejlesøvej, 39 B.

Es conocido que los esteres del ácido 2-hidroxi-4-ami-
no-benzóico con fenoles son capaces de inhibir el crecimiento
de las bacterias de la tuberculosis en concentraciones consi-

230634



5

derablemente inferiores que el mismo ácido-2-hidroxi-amino-benzóico o sus esteres con alcoholes alifáticos inferiores. Además, se ha encontrado ahora que, aplicando por via oral los esteres del ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico con fenoles, en lugar del ácido libre en el tratamiento de la tuberculosis humana, se evitan en gran extensión los serios inconvenientes en relación con el uso del ácido, tales como el sentirse enfermo el paciente, dolores de cabeza y trastornos intestinales.

10

15

Sin embargo, hasta la fecha no existia un procedimiento técnico practicable para la producción de tales esteres por esterificación directa, y en consecuencia, era necesario emplear métodos indirectos que comprenden varios pasos, como por ejemplo, los descritos en la patente norteamericana número 2.604.488 y de la francesa, número 1.074.919.

20

25

De acuerdo con el presente invento se producen esteres del ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico con fenoles, calentando el citado ácido con el fenol en cuestión, preferentemente a temperaturas entre 80° y 120° C. en presencia de pentóxido fosfórico o de un ácido polifosfórico con un contenido superior al 75 %, preferentemente superior al 80 % del pentóxido fosfórico.

30

Con el fin de obtener rendimientos satisfactorios, es necesario emplear entre 2,5 hasta 8 mol de fenol por un mol del ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico. Cuando se emplea ácido polifosfórico, el mayor rendimiento se obtiene tomando entre



230634

2,5 y 4 mol de fenol por un mol del ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico.

35 Con el fin de obtener rendimientos satisfactorios es además necesario emplear una cantidad de pentóxido fosforico o un ácido polifosfórico correspondiente que corresponde a entre 1,5 a 3 mol de P_2O_5 por mol del ácido 2-hidroxi-4-amino-benzoico.

40 Variando el contenido de P_2O_5 en el ácido polifosfórico empleado durante el proceso se han obtenido los siguientes rendimientos medios, empleando 5 g de ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico, 10 g de fenol y 15 g de ácido polifosfórico:

	<u>% P_2O_5 en el ácido polifosfórico</u>	<u>% de rendimiento de ester no purificado</u>
45	80.8	80.0
	84.0	84.-
	88.5	86.6

50 Utilizando un ácido polifosfórico con menos del 80% de P_2O_5 el rendimiento de ester baja drasticamente; por ejemplo con un contenido de 71% de P_2O_5 no se puede obtener ester de ninguna manera.

El invento se ilustra por los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

55 5.0 g de ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico, 10,0 g fenol y 15 g ácido polifosfórico con un contenido del 82.7 % de P_2O_5 se mezclan, y la mezcla se calienta a 100° C durante dos horas removiendola, después de lo cual la mezcla de la reacción se vierte en 100 ml de agua. La substancia sólida que se separa se filtra, se lava encima del filtro con una solución



230634

60 diluida de carbonato sódico, se seca a 75° C y seguidamente
se extrae con 150 ml de benceno caliente. Una pequeña cantidad
de materia insoluble se queda en el filtro y el filtrado se
evapora hasta sequedad. En este proceso se obtienen 6.1 g de
65 fenilester de ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico en forma de
cristales de color amarillo con un punto de fusión de 147.9°C.
Rendimiento 81.8%.

El producto así obtenido se puede purificar como sigue:
5.-g del producto crudo amarillo, 0,3 polvo de zinc, 0.3 clo-
70 ruro de amonio y 50 ml de etanol al 96% se mezclan y la mez-
cla se hierve con reflujo por otros 5 minutos. La suspensión
se filtra seguidamente, 50 ml de agua se añaden al filtrado y
la solución se refrigera hasta 5°C. Durante este proceso el
fenilester se separa en forma de cristales blancos y se fil-
tra. Después de secar a 75°C el producto purificado da un pe-
75 so de 4.5 g y tiene un punto de fusión de 148-50°C. Rendimien-
to total: 63.6%.

EJEMPLO 2

5.0 del ácido 2-hidroxi-4-amino-benzóico, 20 g de fenol y
10.0 g pentóxido fosfórico se mezclan y la mezcla se calien-
80 ta hasta 100°C removiendola, después de lo cual la mezcla si-
gue el mismo tratamiento del ejemplo primero. Después del tra-
tamiento con benceno se obtiene un producto de un tono lige-
ramente marron con un punto de fusión de 149-50°C. Rendimien-
to 80%.

85 Disolviendo el producto crudo en etanol caliente y aña-
diendo igual cantidad de agua, se obtienen cristales blancos

230634



con un punto de fusión de 149-50°C. Rendimiento total: 67.5%.

N O T A

90 La Patente de Invención que se solicita por 20 años en
España, sus Colonias y Protectorado ha sido solicitada en In-
glaterra el 8 de septiembre de 1955 bajo el nº 25.774/55, rei-
vindandose esta prioridad internacional de acuerdo con los
Convenios Internacionales de los que es signataria España, de-
biendo recaer sobre: "UN METODO DE ESTERIFICACIÓN DEL ACIDO
95 -2-HIDROXI-4- AMINO-BENZOICO CON FENOLES", de acuerdo con las
siguientes,

R E I V I N D I C A C I O N E S

100 1º.- Un método de esterificación del ácido 2-hidroxi-4-
amino-benzóico con fenoles, caracterizado porque el ácido
2-hidroxi-4-amino-benzóico se calienta con el fenol en cues-
tión, preferiblemente a una temperatura entre 80° y 120°C en
presencia de pentóxido fosfórico o de un ácido polifosfórico
que contiene mas del 75% y preferentemente mas del 80% de
105 P₂O₅.

2º.- "UN METODO DE ESTERIFICACIÓN DEL ACIDO-2-HIDROXI-4
AMINO-BENZOICO".

Según queda substancialmente descrito en la presente me-
moria que consta de cinco hojas escritas a máquina por una so-
la cara.

Madrid, 28 de agosto de 1956

LOVENS KEMISKE FABRIK ved A.KONGSTED,

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO