



288716

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

que se acompaña a una solicitud de patente de invención por veinte años, para España y sus Posesiones, por PROCEDIMIENTO PARA OBTENCION DE HIDROCLORURO DE ACETILSALICILATO DIETILAMINOETANOL, a favor de la razón social STAROGARDZKIE ZAKŁADY FARMACEUTYCZNE "POLFA" de nacionalidad polaca, residente en Starogard-Gdański, Kościuszki-str. 24/26.

-----

El ácido acetilsalicílico es un compuesto relativamente inestable, entrañando grandes dificultades en la preparación directa de sus ésteres, especialmente los elevados en grado de pureza, es decir, los dotados de un elevado grado de ésta.

5

Se conoce un método de preparación de hidrocloreuro de acetilsalicilato dietilaminoetanol que comprende la conversión del ácido acetilsalicílico en cloruro, mediante la acción del pentacloruro de fósforo en una fracción de hidrocarbóno de petróleo como medio y una posterior esterificación del cloruro con dietilaminoetanol en benzol, seguida de cristalización de etanol absoluto. Sin embargo, dentro

10



288716

del ámbito comercial, el procedimiento se ha puesto de manifiesto como inconveniente.

15           Se ha descubierto que, de conformidad con la presente invención, el hidrocioruro de acetilsalicilato dietilaminoetanol se prepara convenientemente mediante la transformación de ésteres salicílicos fácilmente accesibles, con dietilaminoetanol, acetilación con anhídrido acético y una  
20 conversión posterior del acetilsalicilato dietilaminoetanol en hidrocioruro, en etanol absoluto, saturado con cloruro de hidrógeno.

25           De conformidad con la presente invención, la transesterificación, por ejemplo, del salicilato de fenil con dietilaminoetanol se realiza fácilmente a 40-50°C y presión atmosférica, obteniéndose una producción del 90 al 95 por ciento del producto. En cambio los salicilatos alifáticos, de los que se ha visto que reaccionan en condiciones convencionales, tan sólo con dificultad, y de los que  
30 se obtiene un resultado del producto tan sólo del 12 al 14 por ciento, se transesterifican, según la invención, en condiciones estrictamente determinadas en las que se comprende una presión reducida y destilación simultánea en alcohol resultante, para obtenerse un 85 a un 90 por ciento del producto.

35           El salicilato dietilaminoetanol, obtenido mediante transesterificación, es acetilado bien directamente o bien después de una destilación al vacío, con anhídrido acético, a temperatura inferior a los 55°C siendo la más conveniente entre los 40-50°C. El acetilsalicilato dietilaminoetanol resultante se destila a una presión reducida y el hidrocioruro se precipita con una solución de cloruro de hidrógeno etanólico en seco, añadida en 2-25% de exceso. El hidrocioruro se utiliza como un anestésico local.



288716

EJEMPLO I

45 130 partes de dietaminoetanol se mezclan con 214 partes  
de salicilato fenílico durante 3 horas a temperatura de  
40°C y durante otras 2 horas a 50-60°C. El exceso de dieti-  
laminioetanol y el fenol resultante se destilan a presión  
50 reducida y, finalmente, el salicilato dietaminoetanol se  
recoge a 148-152°C y 15 mm. Hg. El resultado es de 210 á  
220 partes. Se añaden 105 partes de anhídrido acético y, op-  
cionalmente, varias gotas de ácido sulfúrico concentrado  
a 200 partes de salicilato, calentándose la mezcla durante  
55 2 horas a 50°C. Después la mezcla se destila a 15 mm. Hg.  
y la actual separación del acetilsalicilato dietaminoeta-  
nol puro se recoge a 170-188°C. El resultado es de 205 á  
210 partes. Se añade un 10% de solución de cloruro de hi-  
drógeno en etanol absoluto, 300 partes a 205 partes de es-  
60 ter, agitando fuertemente y enfriando lo suficiente para  
mantener la temperatura por bajo de 20°C; después la mezcla  
se enfría hasta 10°C, se filtra el hidrocloruro de acetyl-  
salicilato dietilaminoetanol de precipitación, y se lava  
con etanol absoluto. El resultado que es obtenido, es de  
65 200 partes del producto seco. El producto puede recristali-  
zarse partiendo de 250 partes de etanol absoluto. La pro-  
ducción primera es de 180 partes de cristales secos, m.p.  
134 - 136°C (punto de fusión).

EJEMPLO II

70 146 partes de dietaminoetanol se calentaron durante 3 ho-  
ras con 152 partes de salicilato de metilo a 70 - 75°C,  
y 100-200 mm. Hg., elevándose después la temperatura gra-  
dualmente hasta 90°C y reduciéndose la presión hasta 30 mm.  
75 Hg. El tiempo total empleado en la operación fué de 15 ho-  
ras. Después, el exceso de dietilaminoetanol se destiló a



288716

15 mm Hg. y la fracción actual de dietilaminoetanol salicilato se recogió en 148-152°C, 200 partes, y se continuó el procedimiento según el ejemplo I.

Finalmente, tras lo expuesto sólo resta señalar que en la presente invención caben cuantas maneras sean posibles de llevar a la práctica el procedimiento descrito, sin que se altere la esencia de dicha invención.

-----

NOTA - Descrito suficientemente lo que antecede sólo resta señalar que lo que se declara propio y nuevo del solicitante es lo contenido en las siguientes:

#### REIVINDICACIONES

1 - Procedimiento para obtención de hidrocloreto de acetilsalicilato dietilaminoetanol, caracterizado por el hecho de que un éster ácido salicílico fácilmente accesible es transesterificado con dietilaminoetanol, y después acetilado con anhídrido acético, y el acetilsalicilato dietilaminoetanol se convierte en hidrocloreto mediante la acción de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol absoluto.

2 - Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup> caracterizado porque la transesterificación de los ésteres alifáticos de ácido salicílico se realiza a presión reducida con una destilación simultánea del alcohol resultante.

3 - Procedimiento, según reivindicación 1 caracterizado porque la acetilación del salicilato dietilaminoetanol

288716



con anhídrido acético se realiza a temperaturas inferiores a los 55°C.

105

4 - Procedimiento, según reivindicaciones de 1 a 3 caracterizado porque el acetilsalicilato dietilaminoetanol se trata con una solución de cloruro de hidrógeno etanólico en seco, en 5 á 25% de exceso.

5 - PROCEDIMIENTO PARA OBTENCION DE HIDROCLORURO DE ACETILSALICILATO DIETILAMINOETANOL.

110

-----

Todo según va descrito en esta memoria, que consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sóla cara con un total de ciento trece líneas.

Madrid 4 junio 1963

p.a.