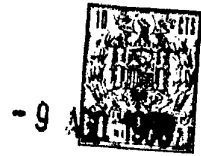


357 101



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: RAHWAY, New Jersey 07065 - ESTADOS UNIDOS.-

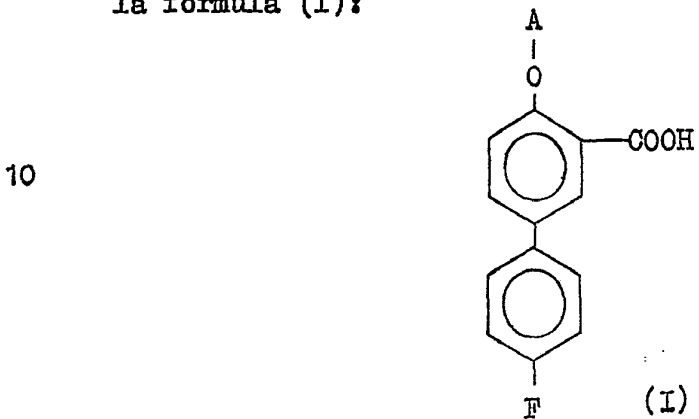
Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO FENILSALICILICO"

Prioridad: de la solicitud de patente canadiense nº 997.818 del 14 Agosto 1.967.

IG.



1 Este invento se refiere y tiene por objeto la provisión
de un nuevo método para la preparación de compuestos químicos
y a los productos químicos intermedios que son útiles en di-
cho método. Se refiere más especialmente a la provisión de
5 un método de obtención de ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico
y de su derivado O-acético que puede caracterizarse por
la fórmula (I):



15 donde A es hidrógeno o acetilo. Estos compuestos son útiles
como agentes anti-inflamatorios, son efectivos en la preven-
ción e inhibición del edema y de la formación de tejido de
granuloma y tienen un grado útil de actividad antipirética
y analgésica.

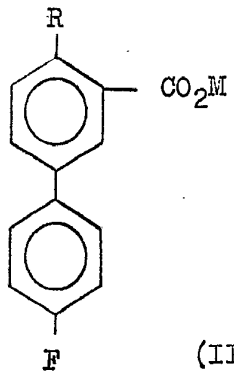
20 El presente invento está basado en el descubrimiento
de que los compuestos de Fórmula I pueden ser obtenidos por
acidulación de compuestos precursores de fórmula (II):

25



- 9

1



5

donde M es un ión metálico, por ejemplo un miembro de los Grupos IA y B, IIA y B y VIII del Sistema Periódico, como litio, sodio, potasio, rubidio, cesio, cobre (es decir, cu proso), calcio, magnesio, aluminio, cinc o hierro (por ejem plo, ferroso), o un radical de Grignard como -MgX, donde X es halógeno u OR', siendo R' alquilo, arilo, alqueno, al-
 10 quinilo, aralquilo o acilo (es decir, acilo alifático como alcanóilo o acilo aromático como aroílo) y R es hidroxilo, -OM donde M es el definido anteriormente, un grupo α -hidrope
 15 róxido tal como el de fórmula $R''-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OOH$ donde cada radical R''

es alquilo, aralquilo o arilo y oxirradicales de Grignard como -OMgX donde X tiene el significado indicado anteriormen-
 20 te.

Los compuestos preferidos son aquéllos en los que M es un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio) y R es hidró- xilo o α -hidroperoxi-seo-alquilo.

Las sales de los precursores de Fórmula II se tratan con
 25 solución acuosa o no acuosa de un ácido para dar ácido 5-(4-



1 fluorfenil)salicílico. Aunque puede utilizarse una amplia
variedad de precursores como los definidos, tienen especial
valor los 2-(α -hidroperoxi-sec-alkil)-5-(4-fluorfenil)ben-
zoatos alcalinos, 5-(4-fluorfenil)salicilatos alcalinos y 5-
5 (4-fluorfenil)salicilatos de magnesio, ferroso o cuproso.
Cuando el producto deseado es ácido acetil-5-(4-fluorfenil)
salicílico, entonces las sales de sus precursores se tratan
en anhídrido acético con un ácido para dar ácido acetil-5-
(4-fluorfenil)salicílico. En lugar del anhídrido acético pue
10 den emplearse otros agentes de acetilación como enolacetatos,
haluros de acetilo o cetena.

El procedimiento general para la preparación de los com
puestos de Fórmula I es tratar un compuesto precursor de Fórm
mula II con un agente de acidulación, con o sin adición de pro
15 motores y otros reactivos. El precursor puede ser preparado y
tratado en solución (acuosa y/o no acuosa) sin aislamiento.
Cuando se emplean temperaturas elevadas en la reacción, estas
pueden ser justamente superiores a la temperatura ambiente e
incluso las temperaturas de reflujo y hasta llegar a la tempe
20 ratura a la que se producen descomposiciones indeseables. El
tiempo de reacción puede variar entre varios minutos a varias
horas o días, según la velocidad de reacción y el grado de con
versión deseados. El producto de Fórmula I puede ser recupera
do del medio de reacción por técnicas convencionales que inclu
25 yen filtración, cristalización o evaporación. La reacción pue-



1 de ser llevada a cabo en forma discontinua o continua en un equipo apropiado.

5 Son ejemplos de ácidos los orgánicos, tales como ácido acético glacial, ácidos acéticos halogenados, ácidos alcanoicos inferiores y ácido cítrico; ácidos inorgánicos como sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, fluorhídrico y otros ácidos fuertes. Estos ácidos pueden ser utilizados solos o en combinación. En general los derivados de ácido carboxílico deseados pueden ser desplazados fácilmente de sus sales por los ácidos que tengan constantes de ionización mayores que la del ácido carboxílico deseado. Son de especial valor los ácidos minerales. La cantidad de ácido puede estar comprendida entre 0,1 moles y hasta tanto como sea económicamente factible por cada mol de precursor.

15 Para la reacción de acidulación resultan disolventes adecuados los compuestos acíclicos, carbocíclicos y heterocíclicos que no tengan sustituyentes que interfieran. No obstante, el medio de reacción preferido es una solución, especialmente acuosa, del precursor y del ácido. La cantidad de precursor en la solución acuosa puede variar ampliamente desde una pequeña porción del medio de reacción hasta una gran proporción.

25 Las temperaturas adecuadas preferidas están comprendidas entre 0°C y 100°C, aunque pueden emplearse temperaturas mayores o menores.



1 El orden de adición de las sustancias reaccionantes y
del disolvente puede alterarse para adaptarse a las con-
diciones particulares de reacción deseadas. Por ejemplo, el
precursor puede ser añadido directamente al ácido y manteni-
5 do a una temperatura controlada durante un cierto periodo de
tiempo; a continuación se puede agregar un disolvente como
agua mientras se mantiene dicha temperatura. Otra posibilidad
consiste en añadir el precursor a una solución acuosa del
ácido. Otro procedimiento consiste en añadir lentamente un
10 ácido concentrado al precursor que puede encontrarse en so-
lución.

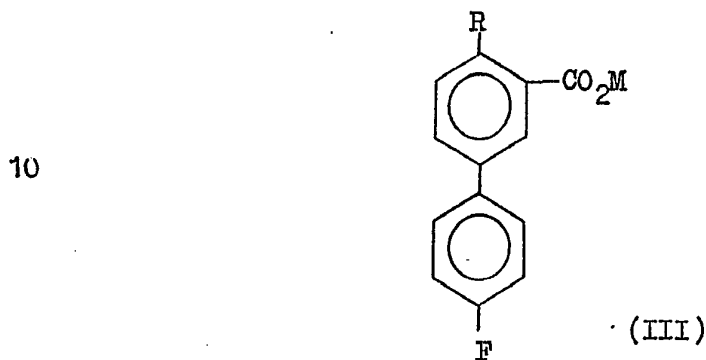
La separación de los compuestos de Fórmula I del me-
dio de reacción puede realizarse por filtración directa, pre-
feriblemente después de enfriar el medio de reacción o por
15 evaporación de dicho medio. La adición de agua favorece la
separación, ya que los ácidos carboxílicos son menos solubles
que sus sales. El producto de reacción puede ser disuelto y
separado de nuevo de la solución para conseguir una mayor pu-
rificación, por ejemplo de soluciones ácidas. Alternativamen-
20 te el producto de Fórmula I puede ser recristalizado en so-
luciones tales como alcoholes acuosos, por ejemplo 2-propa-
nol, o en otros disolventes orgánicos, por ejemplo una mez-
cla de acetona y éter de petróleo.

25 Cuando se desea formar el derivado O-acetílico de Fó-
rmula I, el medio de reacción puede contener una fuente de io-



1 nes acetilo, por ejemplo anhídrido acético o haluros de ace-
tilo. Alternativamente, después de la formación del ácido
5-(4-fluorfenil)salicílico puede tratarse con una fuente de
iones acetilo para obtener el derivado O-acetílico.

5 Una clase preferida de los compuestos de Fórmula II in
cluye los de la siguiente fórmula(III):



15 donde R es hidroxilo o α -hidroperoxi-sec-alquilo, donde el
alquilo es un radical hidrocarbonado de bajo peso molecular
y M es un metal alcalino como litio, sodio o potasio, o un
metal como magnesio, aluminio, cinc, ferroso o cuproso.

20 El procedimiento preferido para la preparación de los
compuestos de Fórmula I a partir de los precursores de Fórmu-
la III comprende la acidulación del precursor con ácido
acético glacial o un ácido mineral como el sulfúrico, o com-
binaciones de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo
en solución acuosa a temperaturas de 0-100°C durante perio-
dos de tiempo comprendidos entre unos 30 minutos y algunas
25 horas. La separación de los compuestos de Fórmula I puede



1 realizarse enfriando la mezcla de reacción y después fil-
trando. A continuación, si se desea, puede recristalizarse
en un medio orgánico como acetona-éter de petróleo. Se pre-
fiere el uso de anhídrido acético en el medio de reacción pa-
5 ra la producción del derivado O-acetílico de Fórmula I.

Los Ejemplos 1-4 dados más adelante presentan procedi-
mientos específicos adecuados para la preparación de ácido
5-(4-fluorfenil)salicílico y el derivado O-acetílico del mis-
mo a partir de compuestos de Fórmulas II y III donde R es
10 -OH y α -hidroperoxi-sec-dimetilo y M es un metal alcalino. Co-
mo se ha indicado más arriba, pueden emplearse procedimientos
similares para otros derivados seleccionados entre las Fórmu-
las II y III. Por ejemplo, cuando M o R es un radical de Grig-
nard, o cuando M es magnesio, ferroso o cuproso, la acidula-
15 ción puede efectuarse mediante el uso de un ácido como el uti-
lizado para otras sales en una solución acuosa a las tempera-
turas y en las condiciones antes indicadas. Cuando R es -OM,
el procedimiento es esencialmente el descrito para otras sa-
les.

20 Los procedimientos para la preparación de los precur-
sores de Fórmulas II y III varían ampliamente y están ilus-
trados más adelante mediante varios ejemplos específicos. Por
ejemplo, la ortohalogenación de 4-(4-fluorfenil)fenol puede
ir seguida de un tratamiento con un compuesto organometálico
25 y dióxido de carbono para dar un O-metalo-5-(4-fluorfenil)sa



1 licilato metálico. En otro procedimiento, el 4-(4-fluor-
fenil)fenol puede ser tratado con un hidróxido de metal al-
calino y después con un carbonato metálico en presencia de
monóxido o dióxido de carbono para dar un 5-(4-fluorfenil)
5 salicilato metálico. Todavía en otro método el 4-(4-fluorfe-
nil)fenol se hace reaccionar con dióxido de carbono en pre-
sencia de un catalizador de Friedel-Crafts como $AlCl_3$,
 $ZnCl_2$, $FeCl_3$ o BF_3 . Este es un método especialmente útil de
obtener sales de aluminio de Fórmulas II y III. Otro proce-
10 dimiento posible es calentar el 4-(4-fluorfenil)fenol en at-
mósfera de dióxido de carbono anhidro con un carbonato metá-
lico para dar el 5-(4-fluorfenil)salicilato metálico. El pre-
cursor también puede prepararse tratando un 4-halo-4'-fluor-
bifenilo con un fosfato metálico y agua en atmósfera de dió-
15 xido de carbono para producir los 5-(4-fluorfenil)salicila-
tos metálicos.

En la última reacción, el 4-halo-4'-fluorbifenilo se
hidroliza primero por la acción del agua y el fosfato metá-
lico que actúa también como una base para dar 4-(4'-fluorfe-
20 nil)fenol que después se convierte por reacción con dióxido
de carbono y el fosfato metálico para producir los 5-(4-
fluorfenil)salicilatos metálicos deseados. Si en la última
reacción se omite el dióxido de carbono, se formará 4-(4'-
fluorfenil)fenol o su sal alcalina, cuyo compuesto es por
25 sí mismo un importante producto intermedio.

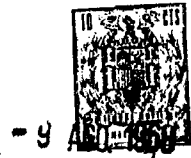


- 9 AGO 1968

1 En realidad pueden utilizarse otras bases en la pre
paración 4-(4'-fluorfenil)fenol tales como hidróxidos de
metales alcalinos y óxidos o hidróxidos de metales alcalino-
térreos, como hidróxido sódico o potásico, óxido cálcico o
5 hidróxido bórico; no estando limitada la reacción al uso de
un fosfato metálico si se desea preparar 4-(4'-fluorfenil)
fenol. Los intervalos de temperatura beneficiosos para la
reacción de preparación de 4-(4'-fluorfenil)fenol son los
comprendidos entre 225°C y 350°C aproximadamente.

10 Además, aparte de utilizar 4-halo-4'-fluorbifenilo co
mo material de partida en la preparación de 4-(4'-fluorfenil)
fenol, puede hacerse uso de compuestos que tengan en la po-
sición 4 grupos tales como sulfo, sulfino, halosulfonilo o
fosfeno en lugar de halógeno.

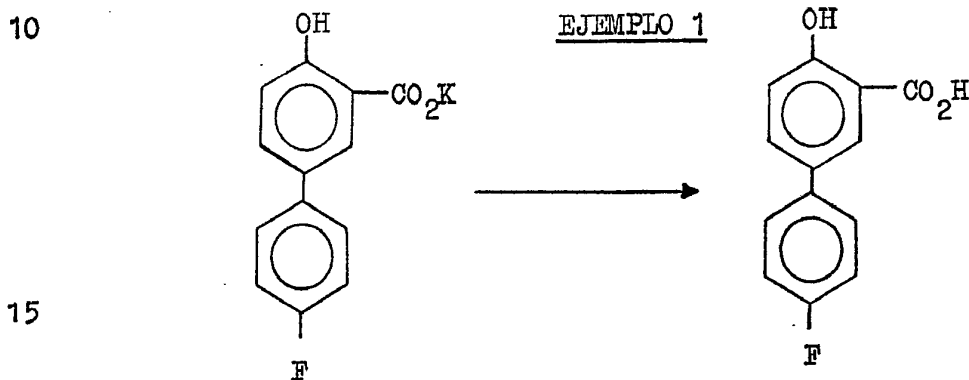
15 Cuando R es un compuesto α -hidroperoxidado, el precur
sor puede prepararse por combinación de un fluorbenceno y un
ácido 2-alkil secundario-5-aminobenzoico, seguido de oxida-
ción con oxígeno en presencia de un carbonato metálico para
dar un 2-(α -hidroperoxi-sec-alkil)-5-(4-fluorfenil)salici-
20 lato metálico. Pueden obtenerse diferentes compuestos α -hi-
droperoxidados variando los sustituyentes secundarios en po
sición 2 en el ácido 5-(amino)benzoico. De forma análoga
puede combinarse el fluorbenceno con un ácido 3-aminobenzoico,
seguido de tratamiento con un carbonato metálico en pre-
25 sencia de oxígeno para dar un 5-(4-fluorfenil)salicilato me-



1 tórico. Este procedimiento es de especial valor para la producción de 5-(4-fluorfenil)salicilato cuproso.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar mejor este invento.

5 Los Ejemplos 1-4 se refieren a la acidulación de compuestos de Fórmulas II y III para formar los compuestos de Fórmula I. Los Ejemplos 5-10 se refieren a los procedimientos para la preparación de los compuestos de Fórmulas II y III.



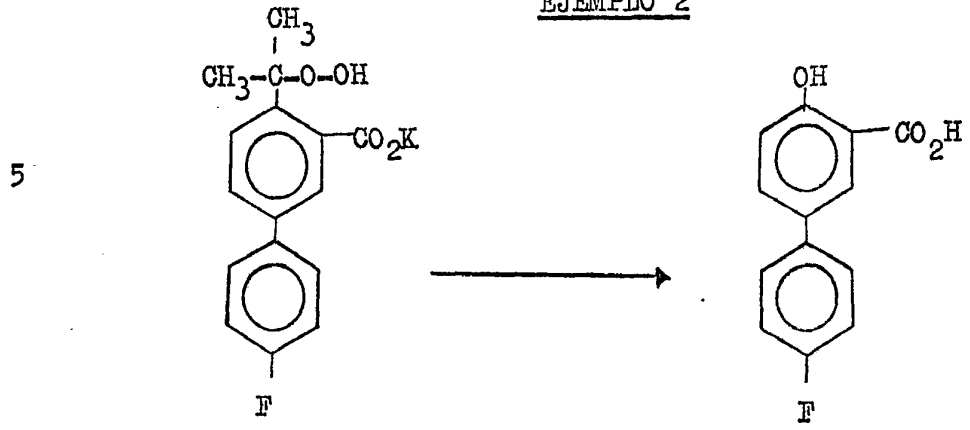
Se disuelve 1 mol (270,3 g) de 5-(4-fluorfenil)salicilato potásico en 1,2 litros de ácido acético glacial a 85-90°C. Se añade etilendiaminotetraacetato tetrasódico en cantidad suficiente para hacer desaparecer el color debido a los iones metálicos pesados. Se añaden 3,6 litros de agua a lo largo de 30 minutos a 85-90°C. Después de enfriar, el ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico se filtra y se seca. Rendimiento, 218-227 g (94-98 %), p.f. 204-205°C.

25 Los 5-(4-fluorfenil)salicilatos de litio, sodio, rubi-



1 dio y cesio se acidulan de forma idéntica.

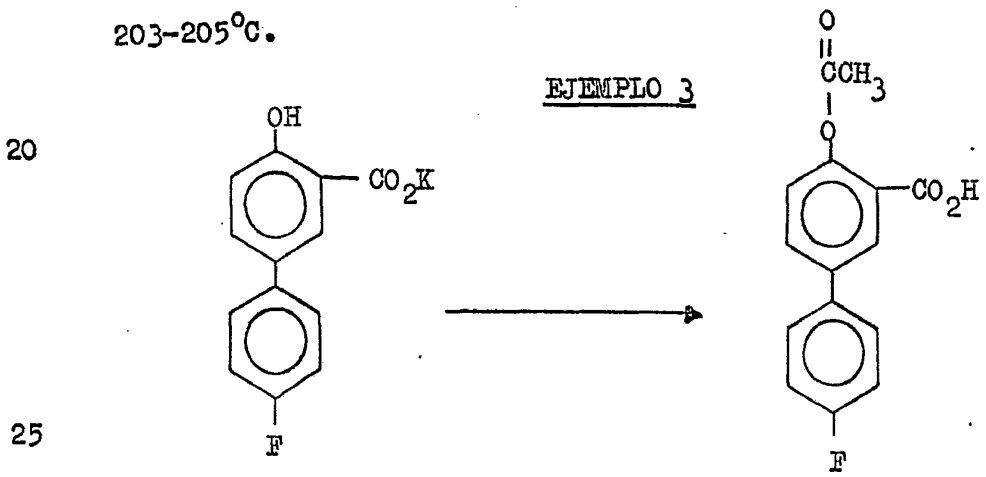
EJEMPLO 2



10

Se calienta 1 mol de 2-[2-(hidroperoxi)propil]-5-(4-fluorfenil)benzoato potásico a 85-90°C en 4 litros de ácido acético acuoso al 50 % conteniendo 400 ml de ácido sulfúrico concentrado. Esta temperatura se mantiene durante 1 hora. Se diluye la mezcla con 4 litros de agua y después se enfría dando un rendimiento del 95 % de ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico después de filtración y lavado, p.f. 203-205°C.

EJEMPLO 3

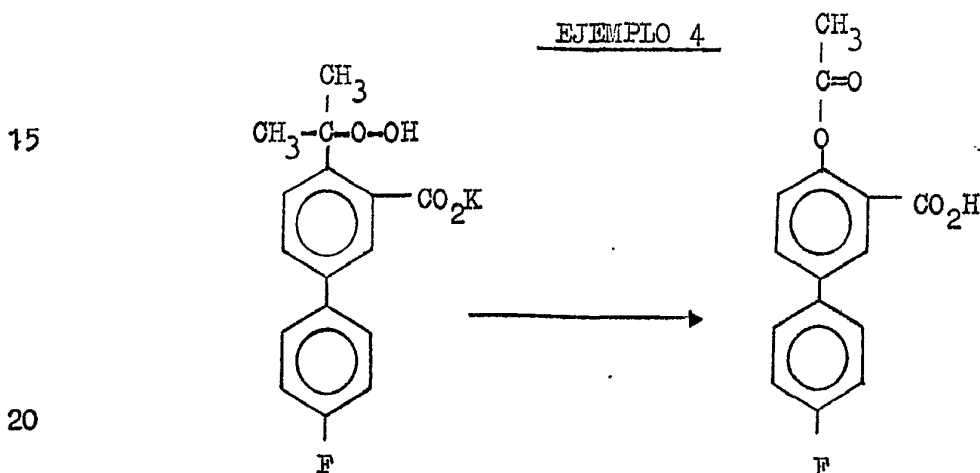




- 9 AGO 1968

1 En 300 ml de anhídrido acético se suspenden 100 g
(0,37 moles) de 5-(4-fluorfenil)salicilato potásico. La pa-
pilla se enfría a 10-15°C y se agregan 13 ml (0,24 moles,
24 g) de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agita du-
5 rante un corto tiempo. Se añaden cuidadosamente 2,06 litros
de agua y se filtra el ácido acetil-5-(4-fluorfenil)salicí-
lico. El punto de fusión es de 138-140°C. Por recristaliza-
ción en acetona-éter de petróleo se eleva el punto de fu-
sión a 143-145°C.

10 Los 5-(4-fluorfenil)salicilatos de litio, sodio, rubi-
dio y cesio se acidulan de forma idéntica para dar el ácido
O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico.



25 Se suspende 1 mol (328,37 g) de 2-[2-(hidroperoxi)
propil]-5-(4-fluorfenil)benzoato potásico en 1,6 litros
(17 moles) de anhídrido acético, seguido de adición de 37,2
ml (68,4 g, 0,684 moles) de ácido sulfúrico concentrado, a

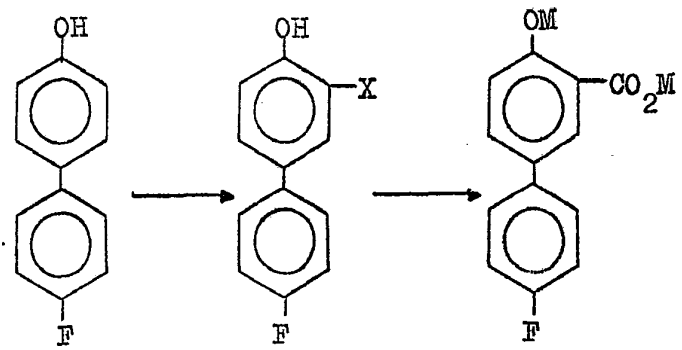
- 9 AGO 1964

1 lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla se calien-
ta a 80°C durante 15 minutos y después se enfría a la tem-
peratura ambiente. Se añaden 11,2 litros de agua a la mez-
cla de reacción a lo largo de 1 hora, añadiéndose los prime-
5 ros 306 ml (17 moles) en 30 minutos. Cuando la adición del
agua es completa, el producto se filtra y se seca. Rendimien-
to, 263 g (96 %); p.f. 137-140°C. Por recristalización en
acetona-éter de petróleo, el punto de fusión asciende a
143-145°C.

10

EJEMPLO 5

15



donde X es halógeno (R, Cl, Br, I) y M es un metal
alcalino o un haluro de magnesio, MgX.

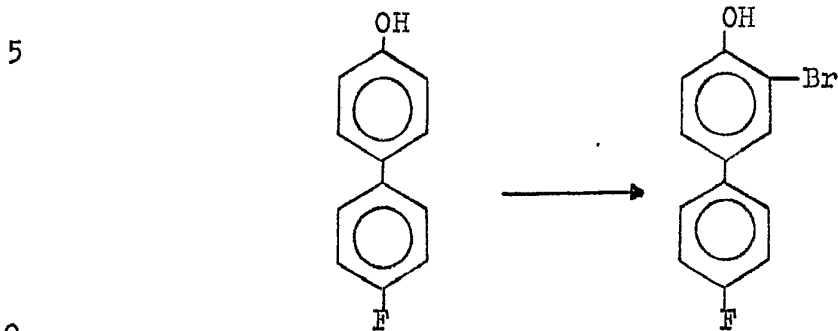
20

El 4-(4-fluorfenil)fenol puede ser halogenado direc-
tamente o mediante nitración, reducción y halogenación de
Schiemann o Sandmeyer en la posición 2 para dar un 2-halo-
4-(4-fluorfenil)fenol. Este último se trata con un compuesto
organometálico constituido por un radical orgánico y un me-
tal alcalino o con un haluro de organomagnesio del tipo de
25 Grignard seguido de dióxido de carbono anhidro para dar un

1 O-metalo-5-(4-fluorfenil)salicilato metálico.

EJEMPLO 5a

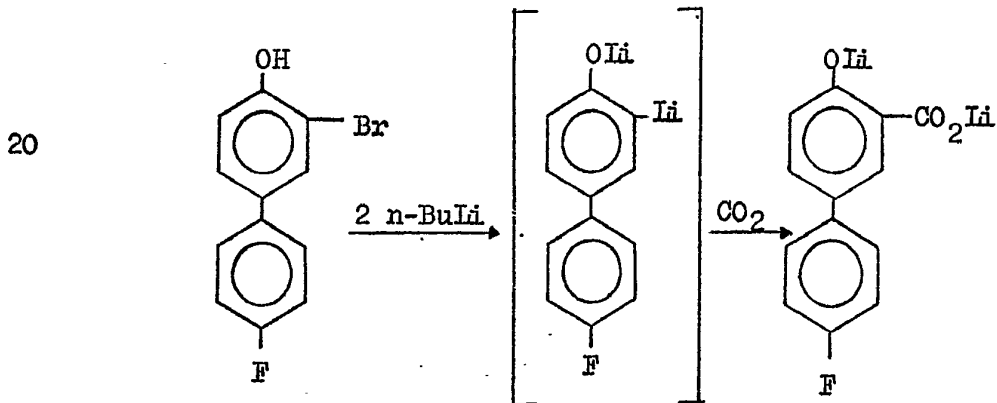
Preparación de 2-bromo-4-(4-fluorfenil)fenol



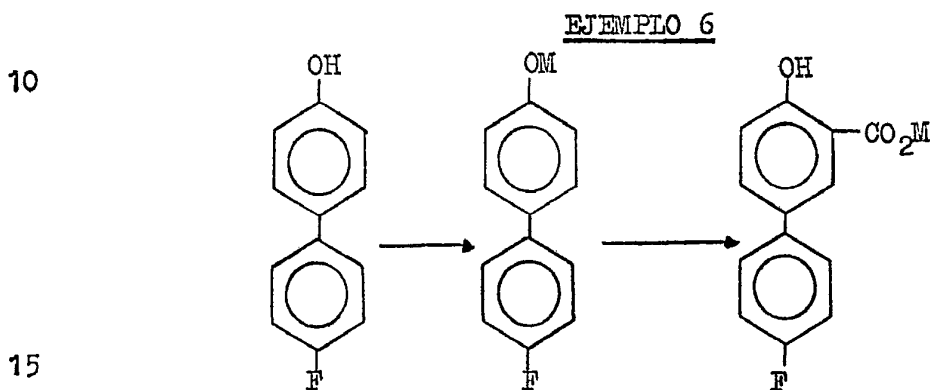
Se suspende 1 mol (188 g) de 4-(4-fluorfenil)fenol en 1 litro de cloruro de metileno y se trata a 0°C con 0,95 moles de bromo. El sólido se filtra, se lava y se seca dando 2-bromo-4-(4-fluorfenil)fenol.

EJEMPLO 5b

15 Preparación de O-litio-5-(4-fluorfenil)salicilato de litio a partir de 2-bromo-4-(4-fluorfenil)fenol



1 Se coloca 1 mol (267,10 g) de 2-bromo-4-(4-fluorfe-
 nil)fenol en 6,0 litros de tetrahidrofurano anhidro y se
 enfría a -75°C . Se añaden 2 moles de n-butil-litio en éter
 y la mezcla se agita a -75°C durante 5 horas. Se añaden
 5 500 g de hielo seco anhidro en polvo y la mezcla se agita
 y se deja calentar hasta la temperatura ambiente. El O-litio-5-(4-fluorfenil)salicilato de litio crudo se filtra y
 se seca a vacío.



donde M es un metal alcalino.

El 4-(4-fluorfenil)fenol puede ser tratado con un hi-
 dróxido de metal alcalino para dar el correspondiente 4-(4-
 fluorfenil)fenóxido de metal alcalino anhidro. Por trata-
 miento de este último compuesto con un carbonato de metal
 20 alcalino en presencia de monóxido de carbono o dióxido de
 carbono se obtiene el 5-(4-fluorfenil)salicilato de metal
 alcalino deseado.

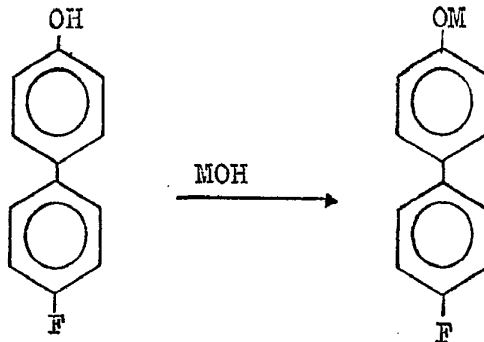
25

1

EJEMPLO 6a

Preparación de 4-(4-fluorfenil)fenóxidos de metal alcalino

5



donde M es un metal alcalino.

10

En 1 litro de metanol acuoso al 75 % se introducen 1 mol de 4-(4-fluorfenil)fenol y 1 mol del hidróxido de metal alcalino apropiado y se calienta con agitación a reflujo, en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después de enfriar, el agua y el metanol se separan a vacío y el 4-(4-fluorfenil)fenóxido de metal alcalino residual se calienta a vacío a 110°C durante 18 horas. El rendimiento de producto anhidro es cuantitativo.

15

20

Cualquier hidróxido de metal alcalino es adecuado para formar el 4-(4-fluorfenil)fenóxido correspondiente. Entre estos se encuentran los hidróxidos de litio, sodio, potasio, rubidio y cesio.

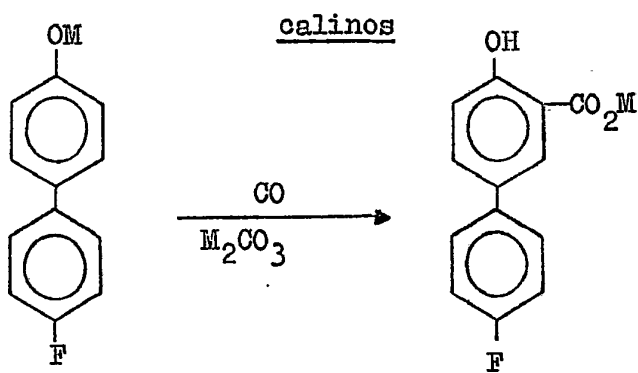
25

1

EJEMPLO 6b

Preparación de 5-(4-fluorfenil)salicilatos de metal alcalino empleando monóxido de carbono a partir de fenóxidos al-

5



10

donde M es un metal alcalino.

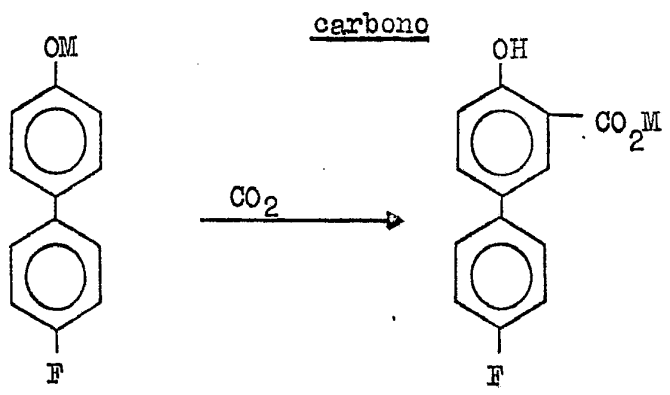
Los 4-(4-fluorfenil)fenóxidos de metal alcalino se tratan con monóxido de carbono y el carbonato de metal alcalino apropiado utilizando el procedimiento de preparación de 5-(4-fluorfenil)salicilato potásico. Los rendimientos son también comparables.

15

EJEMPLO 6c

Preparación de 5-(4-fluorfenil)salicilatos de metal alcalino a partir de fenóxidos alcalinos empleando dióxido de

20

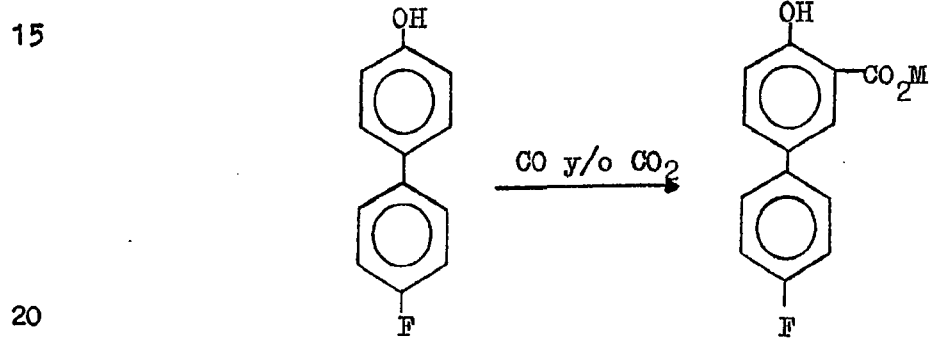


25

1 donde M es un metal alcalino.

En un autoclave capaz de triturar continuamente los sólidos se introduce 1 mol del 4-(4-fluorfenil)fenóxido de metal alcalino apropiado y después se aplican 800 psig
5 (56 kg/cm² manométricos) de presión de dióxido de carbono seco. La temperatura interna se eleva a 130-145°C y se mantiene en ese intervalo durante 4 horas mientras los sólidos están sufriendo una trituración continua. A continuación se eleva la temperatura a 220-240°C durante 4 horas más. Se enfría el autoclave y los sólidos se suspenden en 2 litros de acetona durante 1 hora. La sal de salicilato se filtra y se
10 seca. El rendimiento es de 85 a 95 %, según el catión metálico alcalino utilizado.

EJEMPLO 7



donde M es el definido anteriormente.

El 4-(4-fluorfenil)fenol puede ser calentado en atmósfera de monóxido de carbono anhidro y/o dióxido de carbono con un carbonato de metal alcalino para dar un 5-(4-
25 fluorfenil)salicilato de metal alcalino. Es especialmente

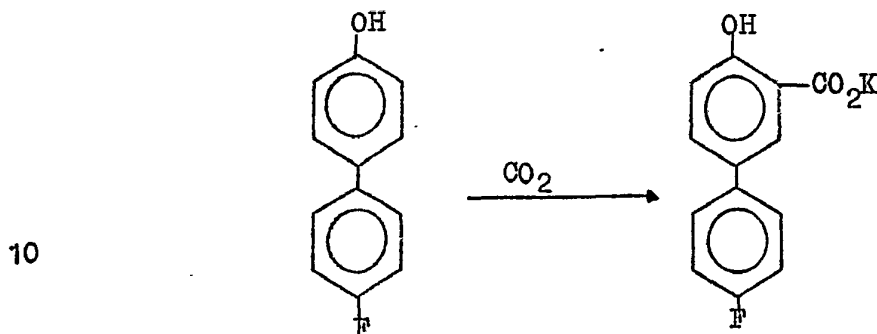


- 9 AGO 1966

1 ventajoso utilizar bicarbonato potásico, carbonato potásico, carbonato de rubidio y/o carbonato de cesio.

EJEMPLO 7a

5 Preparación de 5-(4-fluorfenil)salicilato potásico a partir de 4-(4-fluorfenil)fenol con dióxido de carbono



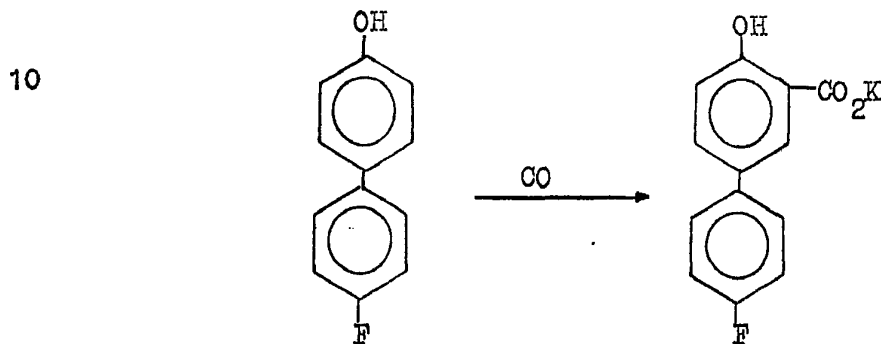
15 Se mezclan intimamente 100 g de 4-(4-fluorfenil)fenol finamente molido y 300 g de carbonato potásico anhidro pulverizado. Esta mezcla se coloca en un autoclave y se presuriza a 800 psig (56 kg/cm² manométricos) con dióxido de carbono seco. El autoclave se calienta a 235-245^oC durante 6 horas y después se enfría a 25^oC. Entonces se elimina la presión. Los sólidos de reacción se muelen finamente y se suspenden durante 1 hora en 1,5 litros de agua. Se filtran los sólidos, se vuelven a suspender en 800 ml de acetona y se filtran de nuevo. La torta del filtro se seca dando un rendimiento del 95 % (117 g) de 5-(4-fluorfenil)salicilato potásico contaminado con trazas de carbonato potásico y 4-(4-fluorfenil)fenol.

25 En lugar de carbonato potásico puede utilizarse bi-

1 carbonato potásico, carbonato de rubidio y carbonato de
cesio obteniéndose resultados comparables. El bicarbona-
to sódico da menores rendimientos. El carbonato sódico,
carbonato magnésico y carbonato cálcico dan rendimientos
5 más bajos de 5-(4-fluorfenil)salicilato.

EJEMPLO 7b

Preparación de 5-(4-fluorfenil)salicilato potásico a par-
tir de 4-(4-fluorfenil)fenol con monóxido de carbono



El 4-(4-fluorfenil)fenol se convierte en 5-(4-fluor-
fenil)salicilatos de metales alcalinos utilizando monóxido
de carbono en lugar de dióxido de carbono, en presencia de
un exceso de carbonatos de metales alcalinos apropiados
que asciende a tres veces el peso estequiométrico. Los de-
talles experimentales son idénticos a los del ejemplo an-
terior cuando se emplea dióxido de carbono.

20

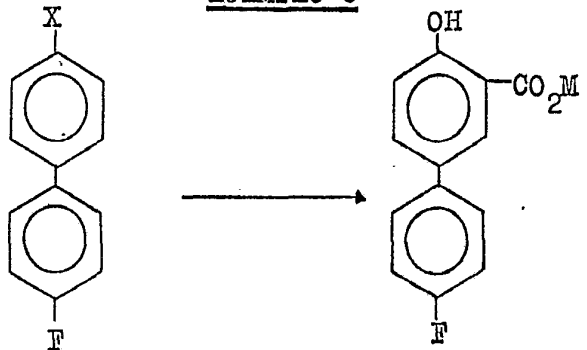
25



1

EJEMPLO 8

5



donde X es cloro, bromo o yodo y M es un metal alcalino.

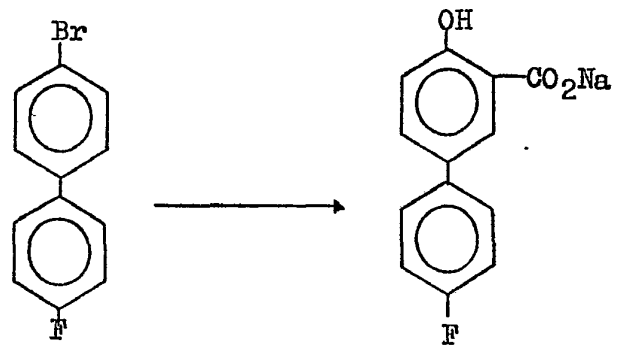
10

Los 4-halo-4'-fluorbifenilos se calientan con fosfatos alcalinos y agua en atmósfera de dióxido de carbono para dar 5-(4-fluorfenil)salicilatos alcalinos.

EJEMPLO 8a

Preparación de 5-(4-fluorfenil)salicilato sódico

15



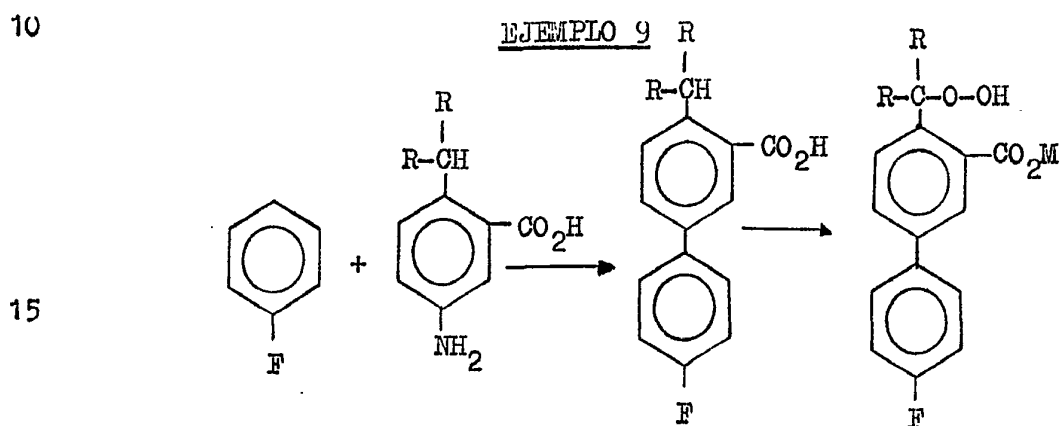
20

En 1 litro de agua conteniendo 500 g (1,96 moles) de fosfato disódico hidrógeno heptahidrato se introduce 1 mol (251,1 g) de 4-bromo-4'-fluorbifenilo. La mezcla se introduce en un autoclave agitado bajo una presión de 800 psig (56 kg/cm² manométricos) de dióxido de carbono.

25

1 La mezcla se calienta a 330°C durante 18 horas, se en-
fría, se filtran los sólidos y se seca. Los sólidos con-
tienen 5-(4-fluorfenil)salicilato sódico como evidencia
la cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice G,
5 utilizando 90 partes de benceno, 25 de dioxano y 4 de
ácido acético. La sal cruda se emplea sin purificación.

Siguiendo el procedimiento anterior pero eliminando
el dióxido de carbono presurizado, se obtiene 4-(4'-fluor
fenil)fenol.



donde R y M son los mismos que en la Fórmula II.

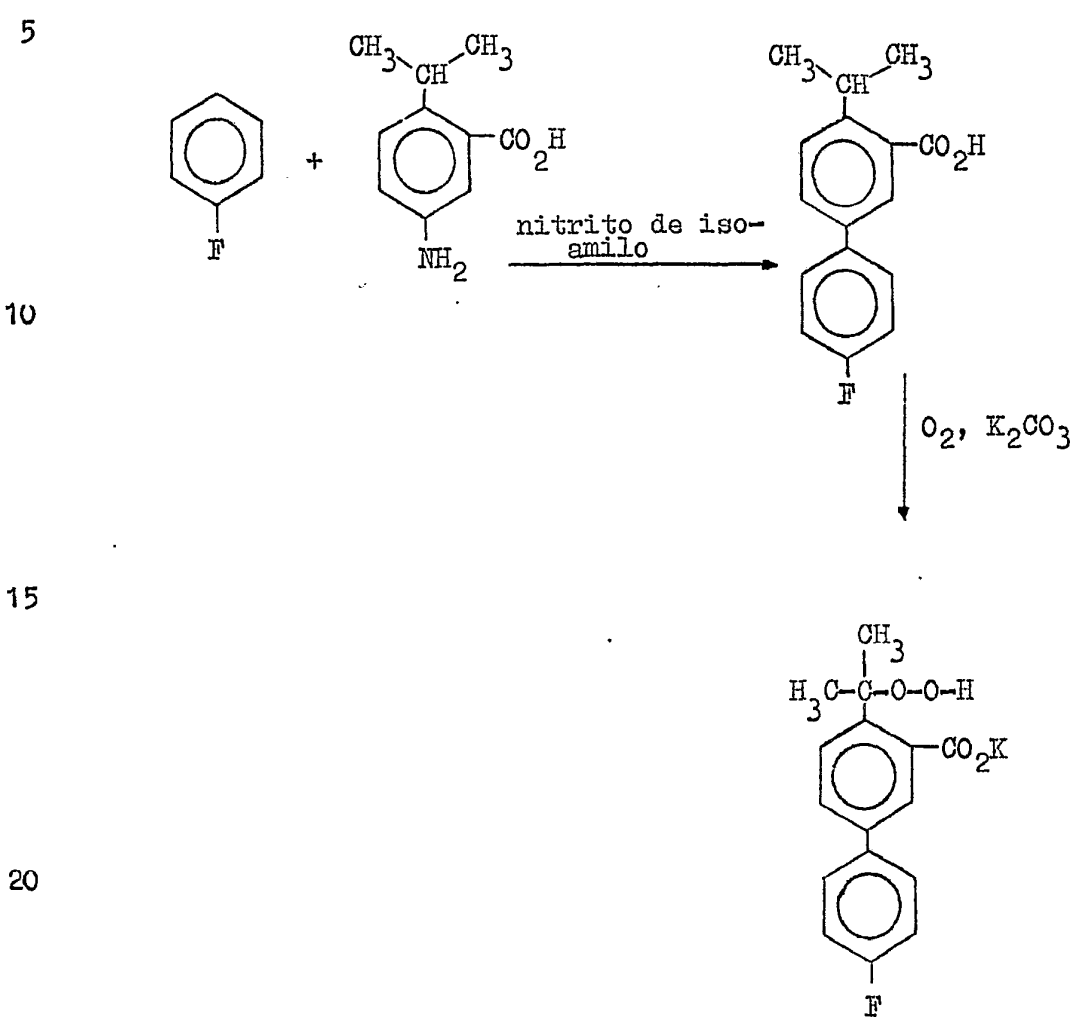
20 Se puede combinar un ácido 2-alkil secundario-5-ami-
nobenzoico con fluorobenceno en una reacción de tipo Gom-
berg para dar un ácido 2-alkil secundario-5-(4-fluorfenil)
benzoico. Este último compuesto se oxida con oxígeno en
presencia de un carbonato de metal alcalino dando 2-(α-hi-
25 droperoxi-sec-alkil)-5-(4-fluorfenil)salicilato de metal



1 alcalino.

EJEMPLO 9a

Preparación de 2-[2-(hidroperoxi)propil]-5-(4-fluorfenil)
benzoato potásico



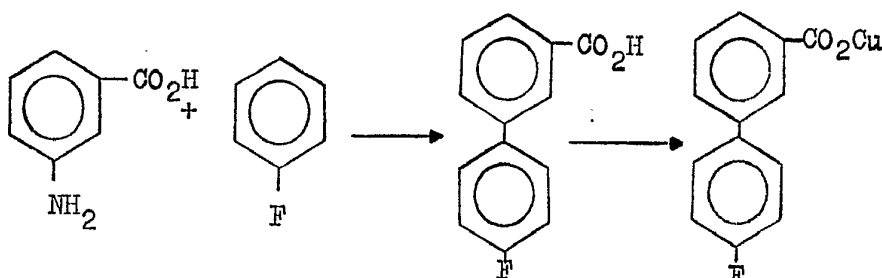
25 Una mezcla de 0,1 moles de ácido 2-isopropil-5-amino
benzoico, 200 ml de fluorobenceno y 9,0 g de nitrito de iso



1 amilo se calienta en baño de vapor hasta que se produce un
intenso desprendimiento de gas. Se deja que prosiga este
desprendimiento sin calentar hasta que cede. Entonces se
5 calienta la mezcla en baño de vapor durante 3 horas. El
exceso de fluorbenceno se separa a vacío y el residuo se
separa cromatográficamente sobre gel de sílice utilizando
una mezcla de 90 partes de benceno, 25 partes de dioxano
y 4 partes de ácido acético para dar ácido 2-isopropil-5-
(4-fluorfenil)benzoico.

10 En 3,9 litros de agua conteniendo 800 g de carbonato
potásico se coloca 1 mol (258,3 g) de ácido 2-isopropil-5-
(4-fluorfenil)benzoico. La mezcla se calienta a 90-95°C
durante 3 horas en atmósfera de oxígeno con intensa agita-
ción. Se enfría la mezcla para dar 246 g (85 %) de 2-[2-
15 (hidroperoxi)propil]-5-(4-fluorfenil)benzoato potásico.

EJEMPLO 10



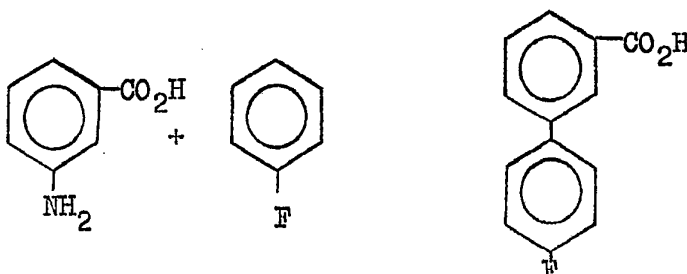
25 Se combina ácido 3-aminobenzoico con fluorbenceno
en una reacción de tipo Gomberg para dar ácido 3-(4-fluor
fenil)salicílico. Por tratamiento de este último compuesto
con carbonato cúprico a altas temperaturas, en presencia

de oxígeno, se obtiene 5-(4-fluorfenil)salicilato cuproso.

EJEMPLO 10a

Preparación de ácido 3-(4-fluorfenil)benzoico

5



10

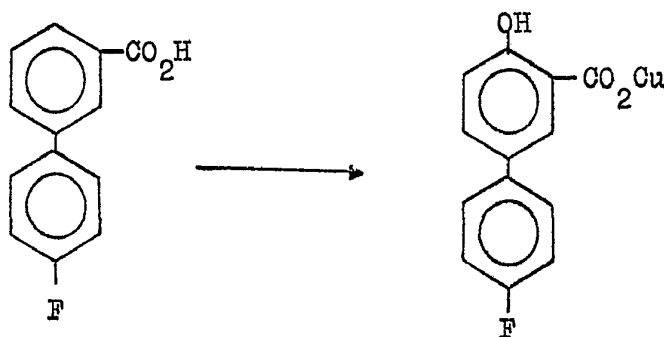
Se agrega 1 mol de ácido 3-aminobenzoico a 1 litro de fluorobenceno. Se añade 1 mol de nitrito de isoamilo y la mezcla se calienta a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. El exceso de fluorobenceno y el alcohol isoamílico se eliminan a vacío y el residuo se separa cromatográficamente sobre gel de sílice por elución con una mezcla de 90 partes de benceno, 25 partes de dioxano y 4 partes de ácido acético para dar ácido 3-(4-fluorfenil)benzoico.

15

EJEMPLO 10b

Preparación de 5-(4-fluorfenil)salicilato cuproso

20



25

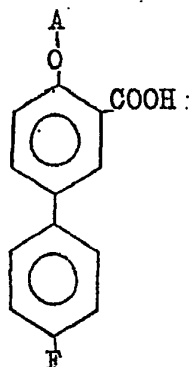


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de ácido fenilsalicílico de fórmula:

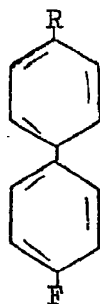
5



10

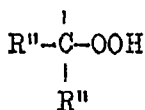
donde A es hidrógeno o acetilo, cuyo procedimiento consiste en carboxilar un compuesto de fórmula:

15



20

donde R es hidroxilo; $-OM$ donde M es un ión metálico o el radical de Grignard $-MgX$, donde X es halógeno u OR' , siendo R' alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo o acilo; o un grupo α -hidroperóxido de fórmula:

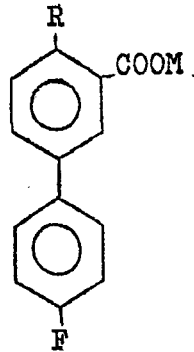


25

donde R'' es alquilo, aralquilo o arilo, para obtener un carboxilato de fórmula:



1



5

donde R y M tienen el significado dado anteriormente; y acidular dicho carboxilato para obtener el compuesto deseado.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque M es un ión metálico.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que M es un metal alcalino y R es hidroxilo o α -hidroperoxi-sec-alquilo.

15

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la acidulación del precursor se realiza a temperatura elevada.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la acidulación del precursor se realiza con ácido acético y/o ácido sulfúrico.

20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la acidulación del precursor se realiza en presencia de iones acetilo con lo que el compuesto producido es ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico.

25

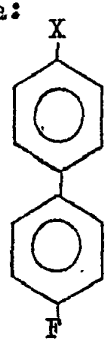
7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R en el compuesto a carboxilar es hidro-

357121

17 SEP



1 xilo y dicho compuesto se obtiene por hidrólisis de otro
compuesto de fórmula:



5

donde X es halógeno, sulfuro, sulfino, halosulfonilo o fosfo-
no.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en
el que el compuesto a hidrolizar es 4-fluor-4'-bromobifenilo.

10

9. Se reivindica por último, como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO
FENILSALICILICO".

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva, que consta de veintinueve
páginas mecanografiadas.

Madrid, 9 de Agosto de 1968

BERNARDO UNGRIA

p.p.

20

25