

3571049



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 997.829 del 14 de Agosto 1.967.

- - - - -

IG.

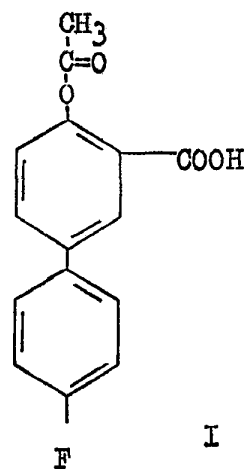


- 9 AGI

1

Este invento se refiere a un procedimiento para la producción de ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico y sus derivados que están representados por la Fórmula(I):

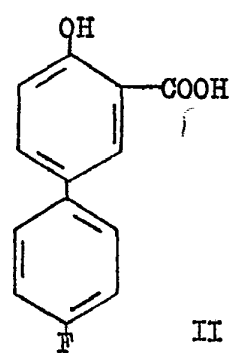
5



10

15

Más especialmente, este invento se refiere a un procedimiento para convertir, por acetilación, el compuesto ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico de Fórmula (II):



20

25

El compuesto de Fórmula I encuentra aplicación como agente anti-inflamatorio, es eficaz en la prevención e inhibición del edema y de la formación del tejido de granuloma, y tiene un grado útil de actividad antipirética y analgésica.



1 De acuerdo con el procedimiento de este invento,
 se hace reaccionar ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico con
 un material capaz de proporcionar un radical acetilo que
 reaccione con un hidroxilo fenólico o con un derivado fe
 5 nólico capaz de proporcionar el radical fenoxi.

El material de partida representado por la Fórmula
 II puede obtenerse a partir de 4-(4-fluorfenil)fenol por
 carboxilación. Mediante el procedimiento de este invento,
 se hace reaccionar ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico con
 10 un agente de acetilación para obtener el producto deseado.
 Los agentes de acetilación que pueden emplearse en el pro-
 cedimiento de este invento son la cetena y los compuestos
 representados por la Fórmula (III):



donde X es el anión de un ácido HX. Son representativos
 del anión X el cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, azida,
 fenoxi, 2,4-dinitrofenoxi, fenilmercapto, p-nitrofenilmer-
 20 capto, imidazolilo, alcóxilo (por ejemplo, metoxi, propoxi,
 butoxi y similares), hidroxilo, carbodi-imidoxilo, alcanoxi
 α,β -insaturado (por ejemplo viniloxi, aliloxi, isopropenil-
 oxo y similares), aciloxi alifático como acetoxi, propiono-
 xi y similares, alcóxicarbamiloxi, organofosfato como alquil
 25 fosfato y dialquifosfato, dialquilarsono, sulfonoxi (es de-



- 1 cir, $-\text{OSO}_3^-$), cianoalcoxi y sales de amonio cuaternarias como oxiclорuro de N-metilpirrolinio y acetoxiclорuro de N,N-dimetiliminio, por ejemplo $-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{N}=(\text{CH}_3)_2\text{Cl}^-$ y similares.
- 5 Como agentes de acetilación se prefiere emplear la cetena y los compuestos en los que X es cloruro (cloruro de acetilo), bromuro (bromuro de acetilo), acetoxi (anhídrido acético), propionoxi (anhídrido acético-propiónico) e isopropeniloxi (acetato de isopropenilo). Con los agentes
- 10 de acetilación preferidos, la reacción para producir ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico transcurre con bastante rapidez. La reacción de acetilación puede llevarse a cabo en presencia de catalizadores ácidos o básicos que provoquen la acetilación o en ausencia de un catalizador. Son
- 15 catalizadores representativos las bases como trietilamina y piridina y las sustancias ácidas como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, trifluoruro de boro, trifluoruro de boro-óxido mercurico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, acetato sódico, formiato sódico y resinas can-
- 20 biadoras de ión.
- De preferencia la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que no sea rápidamente acetilado. Son ejemplos de estos disolventes la piridina, el benceno, tolueno, dimetilformamida, acetona, tetracloruro de carbono,
- 25 cloroformo, cloruro de metileno, anhídrido acético y ácido



1 acético.

La reacción se realiza a temperaturas comprendidas entre el punto de congelación y el punto en el que se produce una descomposición indeseable del material de partida o del producto de reacción. Se prefiere operar a una temperatura comprendida entre 0°C y 100°C aproximadamente.

Las proporciones de agente de acetilación no son críticas puesto que se puede obtener el producto con un exceso de cualquiera de las sustancias reaccionantes. Cuando se emplea agente de acetilación en exceso, puede formarse el anhídrido del compuesto de Fórmula II y ácido acético. Si se desea evitar la formación de anhídrido, debe ponerse cuidado de que durante la reacción no se encuentren presentes unas cantidades excesivas del reactivo de acetilación. No obstante, si se forma algo de anhídrido puede ser hidrolizado a continuación, por ejemplo con ácido acuoso, para formar ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico. Preferiblemente la reacción se realiza encontrándose presente el reactivo de acetilación en cantidades que varían entre 100 y 1000 % aproximadamente, de preferencia entre 200 y 600 % aproximadamente de exceso sobre la cantidad estequiométrica.

El producto de reacción se aísla, recupera y purifica por las técnicas convencionales como filtración, lavado, evaporación, secado y recristalización.

25 Los siguientes ejemplos son ilustrativos del procedi-



1 miento del presente invento.

EJEMPLO 1

Acetilación con anhídrido acético

Sobre 1 g (4,3 milimoles) de ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico y 2 g (21,2 milimoles) de anhídrido acético se añaden 40 microlitros de ácido sulfúrico concentrado, agitando a 25°C. Se deja que la temperatura ascienda a 32°C y se mantiene en ese valor durante 5 minutos. Se añaden lentamente 20 ml de agua a la mezcla de reacción, dejando que la temperatura ascienda a 40°C. La mezcla resultante se agita durante 5 minutos a 40°C. El producto, ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico, se cristaliza y se filtra de la mezcla de reacción. El producto filtrado se lava con 10 ml de agua y se seca a 60°C hasta peso constante. El rendimiento es de 1,16 g del producto, p.f. 130-145°C.

En 80 ml de tetracloruro de carbono caliente se disuelve 1 g del ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico así producido y se enfría a 70°C. Se añaden 50 mg de carbón activo decolorante al producto que después se calienta a reflujo durante 15 minutos, con agitación. El carbón se recoge filtrando la solución caliente y la torta del filtro se lava con 2 ml de tetracloruro de carbono caliente. Los filtrados y los líquidos de lavado combinados se concentran hasta 50 ml en vacío. La papilla resultante se calienta a reflujo y se enfría a razón de 20°C por hora hasta 25°C. Al cabo de 2 ho-

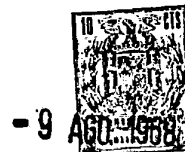
1 ras a 25°C, el ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico
se filtra y recupera y se lava con 2 ml de tetracloruro de
carbono y después con 5 ml de hexano y finalmente se seca
en vacío a 60°C hasta peso constante. La cantidad de produc
5 to recuperado es de 0,75 g.

EJEMPLO 2

Se calientan a 75°C, durante 90 minutos, 1 mol de
ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico y 110 g de anhídrido acéti-
co (un exceso en moles del 6,8 %) y a continuación se aplica
10 vacío a una presión absoluta de unos 150 mm de mercurio. El
vacío se reduce gradualmente hasta una presión absoluta de
unos 30 mm de mercurio a lo largo de un periodo de 90 minutos
aproximadamente y se mantiene a 30 mm durante 30 minutos más
a dicha elevada temperatura. Se recuperan directamente del ma
15 traz 272 g de ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico prác
ticamente puro, frente a un rendimiento teórico de 274 g.

EJEMPLO 3

Se introducen en un matraz 1 mol de ácido 5-(4-fluorfe
nil)salicílico, 120 g de anhídrido acético y 142 g de tolué
20 no como diluyente y se calienta a 85°C durante unos 40 minu-
tos. La presión absoluta del matraz se reduce a 170 mm a di-
cha temperatura y se mantiene durante 3 horas. A continuación
se reduce gradualmente la presión absoluta hasta 2 mm de mer-
curio a lo largo de un periodo de unos 30 minutos. Se recupe-
25 ran directamente del matraz los cristales de ácido O-acetil-



1 5-(4-fluorfenil)salicílico, que se lavan con tetracloruro
de carbono y se secan en una estufa eléctrica a 50°C duran-
te 2 horas. Se obtienen 272 g de ácido O-acetil-5-(4-fluor-
fenil)salicílico y se recuperan 211 g de disolvente (tolue-
5 no y anhídrido acético en exceso) y ácido acético como sub-
producto. El rendimiento de ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)
salicílico es el 99 % del teórico y la recuperación de disol-
vente es del 96,5 %. El punto de fusión del producto final
es 135-138°C.

10

EJEMPLO 4

Acetilación con cloruro de acetilo

Sobre 0,1 moles de ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico en
200 ml de benceno se agregan 0,12 moles de cloruro de acetilo
y 0,01 moles de bromuro de acetilo. Después de calentar a re-
15 flujo durante media hora las sustancias reaccionantes, la mez-
cla se enfría, se lava con 50 ml de agua, 50 ml de hidróxido
sódico 6N y finalmente 50 ml de agua. La solución bencénica
se concentra hasta pequeño volumen. Se cristaliza el ácido
O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico y se recoge por filtra-
20 ción, se lava con 100 ml de hexano y se seca hasta peso cons-
tante. El punto de fusión del producto es de 130° a 145°C y
el rendimiento es el 50 % del teórico.

EJEMPLO 5

Acetilación con cetena

25

Sobre 0,1 moles de ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico en



1 400 ml de éter seco se agregan 0,2 g de ácido p-toluensul-
fónico. A través de la solución se hace burbujear cetena
durante 1½ horas. La mezcla de reacción se mantiene por de-
bajo de 25°C para evitar la volatilización del éter. Enton-
5 ces se añaden 50 ml de ácido acético. Se evapora el éter a
vacío y se añaden lentamente 250 ml de agua a 40°C. Se cris-
taliza el ácido 5-(4-fluorfenil)acetilsalicílico y se reco-
ge por filtración y se lava con 100 ml de agua.

El producto, ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico,
10 tiene un punto de fusión comprendido entre 130° y 145°C. El
rendimiento de producto es del 98 % del teórico.

EJEMPLO 6

Acetilación con acetato de isopropenilo

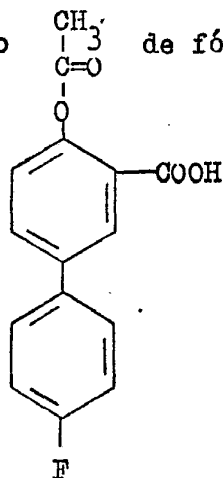
Sobre 0,1 moles de ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico
15 en 200 ml de tetrahidrofurano seco se agregan 0,12 moles de
acetato de isopropenilo y 2 g de ácido 2,4-dinitrobenzenosul-
fónico. Después de 2 horas de reflujo, se enfría la mezcla
de reacción a 40°C y se añade lentamente 1 litro de agua.
Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se cristali-
20 za el ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico, se recoge
por filtración, se lava con 100 ml de agua y se seca hasta
peso constante a 60°C.

El punto de fusión del ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)
salicílico está entre 130° y 145°C. El rendimiento de produc-
25 to es el 80 % del teórico.



REIVINDICACIONES

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



que consiste en hacer reaccionar ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico con un agente capaz de formar un radical acetilo que reaccione con los grupos hidroxilo fenólicos, obteniendo con ello el ácido 0-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico deseado.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente es anhídrido acético.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente prácticamente inerte frente a la acetilación.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador ácido.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el

357104

-9 AGO 1968



1 que la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido sul-
fúrico.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita :
5 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACI-
DO FENILSALICILICO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente Memoria descriptiva que consta de once páginas meca-
nografiadas.

10

Madrid, 9 de Agosto de 1.968

BERNARDO UNGRIA
P.P.

15

20

25