



- 9

357105

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 DE PREPARACION DE  
DERIVADOS DE ACIDO FENILSALICILICO".

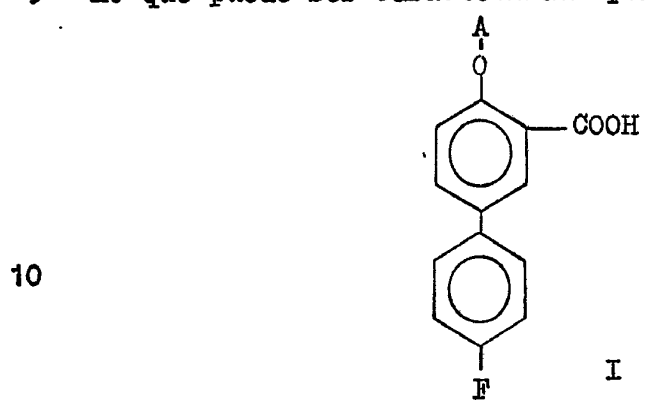
Prioridad: de la solicitud de patente canadien-  
se nº 997.836 del 14 de Agosto 1.967.

- - - - -

IG.



1 Este invento se refiere y tiene por objeto la provisión  
 de nuevos métodos para obtener ciertos compuestos químicos.  
 Más especialmente se refiere a métodos de obtención de ácido  
 5-(4-fluorfenil)salicílico y al derivado O-acético del mis  
 5 mo que puede ser caracterizado por la fórmula (I):



donde A es hidrógeno o acetoilo y también a los nuevos produco  
 tos intermedios propiamente dichos. Además, este invento se  
 15 refiere a métodos de obtención de productos intermedios que  
 pueden ser empleados para obtener los compuestos de Fórmula  
 I. Estos compuestos son útiles como agentes anti-inflamato-  
 rios, son eficaces en la prevención e inhibición del edema y  
 de la formación de tejido de granuloma y tienen un grado útil  
 20 de actividad antipirética y analgésica.

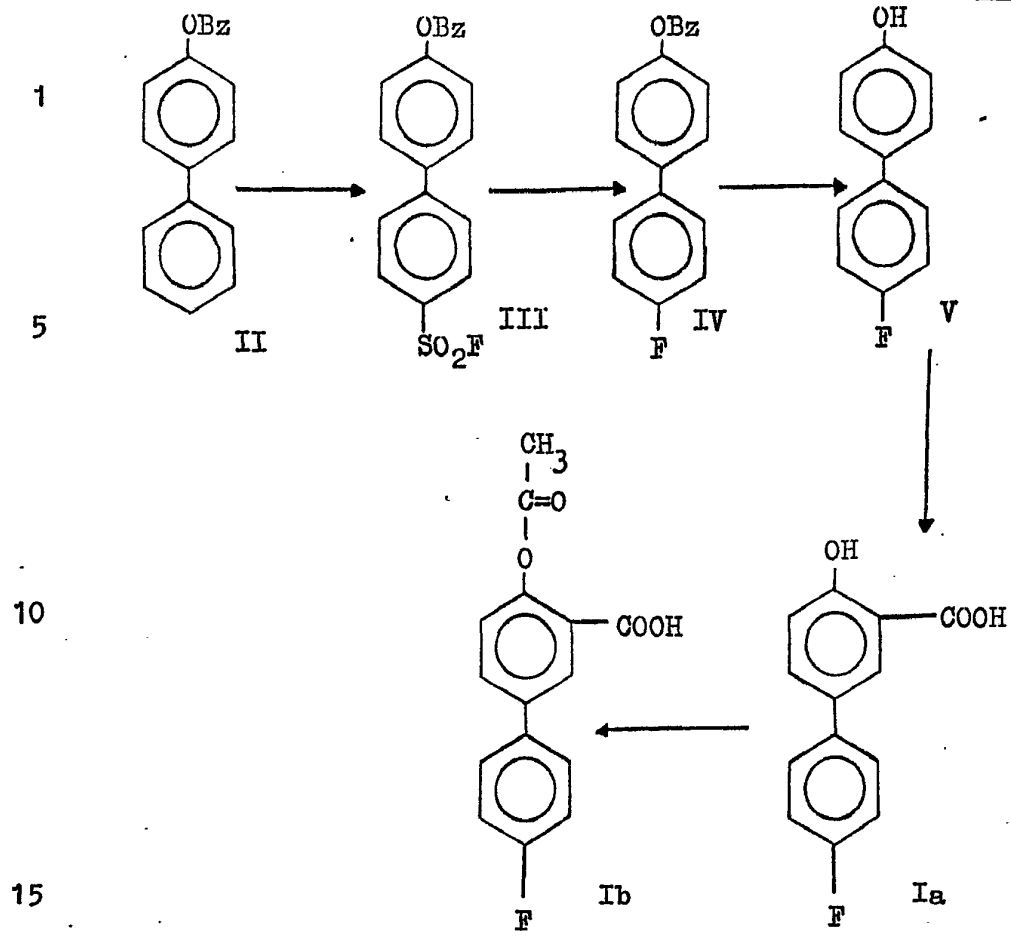
El presente invento se basa en el descubrimiento de que  
 pueden obtenerse compuestos de Fórmula I por la serie de reac  
 ciones que pueden describirse mediante la siguiente ecuación:

25

---

---

- 9 AGO



donde Bz es un radical acilo como benzofilo.

20 De acuerdo con el presente invento, un compuesto 4-aciloxibifenílico tal como el 4-benzoyloxybifenilo de Fórmula II se convierte en un compuesto 4-aciloxibifenil-4'-fluorsulfonilbifenílico tal como 4-benzoyloxi-4'-fluorsulfonilbifenilo de Fórmula III por reacción con un compuesto ca  
25 paz de proporcionar el radical fluorsulfonilo. Entre los



1 reactivos adecuados se encuentran el ácido fluorsulfónico o  
una mezcla de ácido clorosulfónico y fluoruro potásico. La  
reacción se produce a una temperatura comprendida entre el  
5 punto de congelación de la mezcla de reacción y la tempera-  
tura de reflujo. Se obtienen velocidades de reacción conve-  
nientes entre 0°C y 100°C. Es conveniente enfriar el produo  
de reacción a una temperatura comprendida entre unos 0°C  
y 25°C antes de verterlo en agua fría. Después se separa el  
10 producto de la mezcla de reacción mezclando con un disolvente  
como cloruro de metileno, benceno o éter y a continuación  
se puede lavar con agua el extracto y secar. El producto se  
aisla por eliminación del disolvente.

Otra posibilidad consiste en sulfonar o clorosulfonar  
el compuesto 4-aciloxibifenílico (por ejemplo, 4-benzoiloxi-  
15 bifenilo) y convertirlo en el derivado sulfonatado (por ejempl  
o, 4-benzoiloxi-4'-fluorsulfonilbifenilo) por reacción con  
agentes de fluoración como pentafluoruro de fósforo, oxifluo-  
ruro de fósforo, fluoruro potásico o fluoruro de hidrógeno.  
Se prefiere convertir en sulfonato metálico antes de la fluo-  
20 ración.

El compuesto de Fórmula III se convierte en el corres-  
pondiente 4'-fluor-derivado representado por la Fórmula IV  
(por ejemplo, 4-benzoiloxi-4'-fluorbifenilo). La reacción  
se realiza empleando un reactivo capaz de convertir el radi-  
25 cal fluorsulfonilo en un radical flúor de forma tal que se



1 desprendida dióxido de azufre gaseoso. Los complejos de los  
metales de transición son catalizadores eficaces. Son repre-  
sentativos de los catalizadores adecuados el fluoruro de  
tri-(trifenilfosfina)rodio, cloruro de tri-(trifenilfosfina)  
5 rodio, dicloruro de tetraquis-(trifenilfosfina)rutenio, car-  
bonil cloruro de bis-(trifenilfosfina)rutenio, carbonilo de  
cobalto y catalizadores de platino y paladio. Se consiguen  
unas velocidades de reacción adecuadas a una temperatura  
comprendida entre 25°C y 400°C. El producto de reacción se  
10 recupera por cristalización y filtración subsiguiente o por  
precipitación con un fluido como éter de petróleo, hexano o  
agua y posterior filtración.

El compuesto de Fórmula IV se convierte después en el  
compuesto de Fórmula V, 4-(4-fluorfenil)fenol. La elimina-  
15 ción del radical acilo (por ejemplo, el benzoilo) del gru-  
po O-acilo (por ejemplo el grupo O-benzoilo) para dar un de-  
rivado hidroxilado libre se consigue por métodos solvolíti-  
cos. "La solvólisis" además de cubrir varias reacciones cono-  
cidas como "hidrólisis" que implican un medio de reacción  
20 acuoso, se refiere también a reacciones de acidólisis que se  
realizan en condiciones esencialmente anhidras. La solvóli-  
sis puede efectuarse en condiciones ácidas, neutras o bási-  
cas. En condiciones neutras, el material de partida se mez-  
cla con agua y un disolvente, si se desea, y la mezcla se de-  
25 ja en reposo hasta que se ha efectuado la hidrólisis. En la



- 1 mayoría de los casos es conveniente calentar la mezcla de  
reacción a una temperatura comprendida entre 100° y 250°C  
y llevar a cabo la reacción en un autoclave. La velocidad  
de reacción aumenta cuando el volumen de agua es superior  
5 al del material de partida. Cuando se emplea un disolvente,  
se prefieren aquéllos que son miscibles con el agua  
y del tipo prótico. Entre estos se encuentran los alcoho-  
les inferiores, tales como alcohol metílico y etílico y  
alcohol bencílico.
- 10 Los radicales acilo (preferiblemente el radical ben-  
zoilo) pueden ser separados por hidrólisis ácida que se rea-  
liza formando una mezcla del material de partida con un  
ácido acuoso. Las condiciones de reacción pueden variar den-  
tro de amplios límites, sin embargo se prefiere utilizar  
15 una solución de ácido al 10-50 % y realizar la reacción a  
una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y  
la de reflujo, durante un periodo de 1 a 24 horas aproxima-  
damente. Si se desea, la mezcla de reacción puede contener  
un disolvente que es inerte en las condiciones de reacción  
20 y este disolvente puede ser miscible o inmiscible, prefirién-  
dose el primero. Entre los disolventes miscibles preferidos  
se encuentran los disolventes próticos como las alcoholes  
inferiores, el alcohol bencílico y los ácidos orgánicos mis-  
cibles.
- 25 Los ácidos adecuados para la hidrólisis son ácidos inor



1      inorgánicos u orgánicos, preferiblemente ácidos fuertes como  
el clorhídrico, sulfúrico y para -toluensulfónico, pero la  
elección del ácido no es crítica.

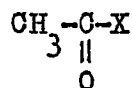
5      En lugar de una hidrólisis ácida puede emplearse una  
hidrólisis básica. Para este tipo de hidrólisis se prefiere  
utilizar una solución cáustica del 10 al 30 %, realizándose  
la reacción entre la temperatura ambiente y la de reflujo,  
durante un periodo de 1 a 4 horas. La mezcla de reacción pue  
de contener un disolvente miscible o inmiscible que sea iner  
10      te en las condiciones de reacción. Entre los disolventes pre  
feridos se encuentran los alcanoles inferiores y el alcohol  
benzílico. Los compuestos básicos adecuados que pueden emplear  
se son el metóxido sódico y el butóxido potásico o las ba  
ses inorgánicas fuertes, tales como hidróxido sódico, hidró  
15      xido potásico y cal, pero la elección de la sustancia básica  
particular no es crítica.

El 4-(4-fluorfenil)fenol así obtenido se convierte a  
continuación en ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico (Compuesto  
Ia, es decir, el compuesto de Fórmula I en el que A es hidró  
20      geno). Esto puede efectuarse mediante una reacción de carbo  
xilación, por ejemplo haciendo reaccionar dióxido de carbono  
con 4-(4-fluorfenil)fenol en presencia de un catalizador bá  
sico. Entre los catalizadores que pueden utilizarse se en  
cuentran el hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato  
25      potásico y carbonato sódico. La reacción de carboxilación



1 deseada puede realizarse a una temperatura comprendida en  
 tre el punto de congelación y la temperatura a la que se  
 produzca una descomposición indeseable de las sustancias  
 reaccionantes o del producto. Las velocidades de reacción  
 5 más convenientes se obtienen a una temperatura comprendida  
 entre 100°C y 250°C.

En la etapa final, el ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico se hace reaccionar con un agente de acetilación para obtener el producto deseado. Los agentes de acetilación que  
 10 pueden ser empleados en el procedimiento de este invento  
 son la cetena y los compuestos representados por la fórmula:



donde X es el anión de un ácido HX. Son representativos  
 15 del anión X el cloruro, bromuro, yoduro, fluoruro, azida,  
 fenoxi, 2,4-dinitrofenoxi, fenilmercapto, p-nitrofenilmer-  
 capto, imidazolilo, alcóxilo (por ejemplo, metoxi, propoxi,  
 butoxi y similares), hidroxilo, carbodi-imidoxilo, alcanoxi  
 20  $\alpha, \beta$ -insaturado (por ejemplo, viniloxi, aliloxi, isopro-  
 peniloxi y similares), aciloxi alifático como acetoxi, pro-  
 pionoxi y similares, alcóxicarbamiloxi, organofosfatos co-  
 mo alquilfosfato y dialquilfosfato, dialquilarseno, sulfo-  
 noxi (es decir,  $-\text{OSO}_3^-$ ) cianoalcoxi y sales de amonio cua-  
 ternario como pirrolinio y similares.

25 Como agentes de acetilación se prefiere emplear ce-



1 tena y los compuestos en los que X es cloruro (cloruro de  
acetilo), bromuro (bromuro de acetilo), acetoxi (anhídrido  
acético), e isopropenilo (acetato de isopropenilo). Con  
los agentes de acetilación preferidos, la reacción para pro  
5 ducir ácido 5-(4-fluorfenil)acetil-salicílico transcurre con  
relativa rapidez. La reacción de acetilación puede llevarse  
a cabo en presencia de catalizadores ácidos o básicos que  
favorecen la acetilación o en ausencia de catalizador. Son  
catalizadores representativos las bases como trietilamina y  
10 piridina y las sustancias ácidas como ácido sulfúrico y áci  
do fosfórico, trifluoruro de boro, trifluoruro de boro-óxido  
mercúrico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético,  
acetato sódico, formiato sódico, resinas cambiadoras de ión  
y similares. Los catalizadores preferidos son la piridina,  
15 el ácido sulfúrico y el trifluoruro de boro.

De preferencia la reacción se lleva a cabo en presen-  
cia de un disolvente que no sea rápidamente acetilado. Son  
ejemplos de estos disolventes la piridina, benceno, tolueno,  
dimetilformamida, acetona, tetracloruro de carbono, clorofo  
20 mo, cloruro de metileno, anhídrido acético y ácido acético.

La reacción se lleva a cabo a una temperatura compren-  
dida entre el punto de congelación y el punto en el que se  
produce una descomposición indeseable del producto de reac-  
ción o del material de partida. Se prefiere operar a una tem  
25 peratura comprendida entre 0° y 80°C aproximadamente.



- 9

1 Las proporciones de agente de acetilación no son crí-  
ticas puesto que se obtiene el producto con cualquiera de  
las sustancias reaccionantes en exceso. Cuando se emplea  
un exceso de agente de acetilación, puede formarse el anhí-  
5 drido del compuesto de Fórmula II y ácido acético. Si se de-  
sea evitar la formación de anhídrido, debe tenerse cuidado  
de que durante la reacción no haya cantidades excesivas del  
reactivo de acetilación. No obstante, si se forma algo de an-  
hídrido, puede ser hidrolizado a continuación, por ejemplo  
10 con solución acuosa de ácido para formar ácido 5-(4-fluorfe-  
nil)acetilsalicílico. Preferiblemente la reacción se lleva  
a cabo con cantidades del reactivo de acetilación comprendi-  
das entre 10 y 10.000 % aproximadamente, de preferencia al-  
rededor de 100 a 500 % en exceso sobre la cantidad estequio-  
15 métrica.

El producto de reacción se aísla, recupera y purifica  
mediante técnicas convencionales como filtración, lavado, eva-  
poración, secado y recristalización.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del procedimien-  
20 to del presente invento y no se pretende que limiten al mismo.

#### EJEMPLO 1

##### 4-Benzoiloxi-4'-fluorsulfonilbifenilo

A lo largo de 2 horas se añade un mol (274,3 g) de 4-  
benzoiloxibifenilo sobre 3 moles (300,2 g) de ácido fluor-  
25 sulfónico a 70°C. Una vez completada la adición, se continúa



1 calentando a 70°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla de  
reacción y se vierte sobre agua de hielo. La mezcla enfria-  
da se extrae con 3 porciones de 1 litro de cloruro de metile-  
no. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato só-  
5 dico. Diluyendo lentamente con 3 litros de éter de petróleo  
precipita 4-benzoiloxi-4-fluorsulfonilbifenilo.

De forma análoga pueden obtenerse otros 4-aciloxi-de-  
rivados utilizando diferentes materiales de partida bifení-  
licos en el procedimiento del Ejemplo 1.

10

#### EJEMPLO 2

##### 4-Benzoiloxi-4-fluorbifenilo

Se calienta a 230°C un mol (324,3 g) de 4-benzoiloxi-  
4'-fluorsulfonilbifenilo con 3 g (0,00326 moles) de fluoruro  
de tri-(trifenilfosfina)rodio hasta que cesa el desprendi-  
15 miento de dióxido de azufre. El residuo se recristaliza en  
etanol dando 4-benzoiloxi-4-fluorbifenilo, p.f. 159-163°C.

Utilizando otros materiales de partida 4-aciloxi en el  
procedimiento anterior se obtienen los correspondientes 4-  
aciloxi-4'-fluorsulfonilbifenilos.

20

#### EJEMPLO 3

##### 4-(4-Fluorfenil)fenol

Se suspenden 6 g (0,0206 moles) de 4-benzoiloxi-4'-  
fluorbifenilo en 100 ml de etanol acuoso al 50 %. Se añaden  
4 g (0,10 moles) de hidróxido sódico y la mezcla se calien-  
25 ta a reflujo durante 5 minutos. La solución caliente se en-



1 fría y se filtra. El filtrado se acidula a pH 2,0 con áci  
do clorhídrico. El 4-(4-fluorfenil)fenol crudo precipitado  
se filtra, se lava con agua y se seca. Rendimiento, 3,7 g;  
5 intervalo de fusión 145-155°C. El fenol crudo se purifica  
por cromatografía sobre gel de sílice.

Pueden utilizarse otros materiales de partida 4-acil-  
oxi en el Ejemplo 3 para dar el mismo producto final.

#### EJEMPLO 4

10 Acido 5-(4-fluorfenil)salicílico

Se muelen finamente 100 g de 4-(4-fluorfenil)fenol  
con 300 g de carbonato potásico anhidro. La mezcla se colo-  
ca en un autoclave bajo una presión de 700-800 psig (49-56  
kg/cm<sup>2</sup> manométricos) de dióxido de carbono seco y se calien-  
ta a 235-245°C durante 6 horas. Se enfría la mezcla y se sus-  
15 pende en 1,5 litros de agua. Se filtra el 5-(4-fluorfenil)  
salicilato potásico crudo y la torta húmeda se vuelve a sus-  
pender en 5 litros de agua. Esta mezcla se filtra y el fil-  
trado se acidula con ácido clorhídrico concentrado para pre-  
cipitar ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico. Rendimiento, 92 g;  
20 p.f. 202-204°C.

#### EJEMPLO 5

Acido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico

Sobre 1 g (4,3 milimoles) de ácido 5-(4-fluorfenil)sa-  
25 licílico y 2 g (21,2 milimoles) de anhídrido acético, se añe



1        den 40 microlitros de ácido sulfúrico concentrado, agitan  
do a 25°C. Se deja que la temperatura ascienda hasta 32°C  
y se mantiene en ese valor durante 5 minutos. Se añaden  
lentamente 20 microlitros de agua a la mezcla de reacción,  
5        dejando que la temperatura ascienda a 40°C. La mezcla re-  
sultante se agita a dicha temperatura durante 5 minutos. El  
producto, ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico se cris-  
taliza y se filtra de la mezcla de reacción. El producto fil-  
trado se lava con 10 ml de agua y se seca a 60°C hasta peso  
10        constante. El rendimiento es de 1,16 g de producto, p.f.  
130-145°C.

En 80 ml de tetracoloruro de carbono caliente se disuel-  
ve 1 g del ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico así pro-  
ducido y la solución se enfría a 70°C. Se añaden 50 mg de  
15        carbón activo decolorante al producto que a continuación  
se calienta a reflujo durante 15 minutos con agitación. Se  
recoge el carbón filtrando la solución caliente y la torta  
del filtro se lava con 2 ml de tetracoloruro de carbono ca-  
liente. Los filtrados y los líquidos de lavado combinados se  
20        concentran hasta 50 ml en vacío. La papilla resultante se  
calienta a reflujo y se enfría a razón de 20°C por hora has-  
ta 25°C. Al cabo de 2 horas a 25°C, se filtra el ácido O-  
acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico, se recupera la torta y  
se lava con 2 ml de tetracoloruro de carbono, después con  
25        5 ml de hexano y finalmente se seca en vacío a 60°C hasta



1 peso constante. La cantidad de producto recuperado es de  
0,75 g.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta, recaerá sobre las siguientes:

5

\_\_\_\_\_

-

-

-

10

-

-

-

15

-

-

-

20

-

-

-

25

\_\_\_\_\_



- REIVINDICACIONES -

5 1. Un procedimiento de preparacion de derivados de ácido fenilsalicílico que consiste en hacer reaccionar 4-benzoiloxibifenilo con un donador de radical fluorsulfonilo para obtener 4-benzoiloxi-4'-fluorsulfonilbifenilo; convertir el radical fluorsulfonilo del 4-benzoiloxi-4'-fluorsulfonilbifenilo en un radical fluor para obtener 4-benzoiloxi-4'-fluorbefinilo; hidrolizar para obtener 4-(4-fluorfenil)fenol; y carboxilar el 4-(4-fluorfenil)fenol para obtener ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que comprende la etapa adicional de acetilar el ácido 5-(4-fluorfenil)salicílico para obtener ácido O-acetil-5-(4-fluorfenil)salicílico.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida es 4-fenilfenol, en el que el grupo hidroxilo está protegido con un grupo acilo.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida es 4-aciloxibifenilo.

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

25



357.105

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

5

Madrid, 9 Agosto 1968

BERNARDO UNGRIA

P.p.

10

15

20

25