

403618

30 MAY



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I.P.C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S.A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DEL 4-ACETAMIDO-FENIL 2-ACETOXI-BENZOATO".

Int. Cl. ² : <u>CO7C</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La presente patente de invención tiene por objeto un nuevo procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, compuesto sintético con actividad analgésica y antipirética y baja toxicidad y libre de acción ulcerogénica.

10. Según la presente invención, el procedimiento para obtener el 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, consiste en hacer reaccionar en un disolvente inerte el ácido acético con un halocarbonato de fórmula general X-CO-O-R, en la que X es un halógeno y R es un grupo alquilo (sustituído o



do un disolvente, como el benceno, en el que dicha sal es insoluble, por lo que puede eliminarse fácilmente por filtración o centrifugación antes de proseguir el proceso.

5. La cantidad de amina a emplear puede variar entre 1 y 2 moles por mol de halocarbonato, aunque generalmente se trabaja con una relación molar 1:1 entre ambos reactivos.

10. Entre los varios halocarbonatos XCO-O-R que se puede emplear satisfactoriamente en este proceso, se escoge de preferencia el clorocarbonato de etilo, es decir, cuando X es cloro y R es un grupo etilo. Entre otros halocarbonatos que dan excelentes resultados, aunque por su precio o disponibilidad en el mercado sean menos viables, se pueden citar el clorocarbonato de n-butilo y el clorocarbonato de bencilo.

15. Estos reactivos se usan en una relación molar comprendida entre 1:1 y 0,5:1 con respecto al ácido acético.

20. El ácido acético que debe emplearse en el proceso para conseguir rendimientos más elevados es el ácido acético glacial, ya que la presencia de agua, al ser competitiva con el ácido acético en la reacción, influye en el rendimiento final.

25. Por el mismo motivo los disolventes y aminas terciarias se utilizan preferentemente anhidros, desecándolos previamente si fuese necesario.

El 4-acetamido-fenil 2-hidroxi-benzoato (conocido comúnmente como salofeno o acetaminosalol) se utiliza en una relación, con respecto al halocarbonato, comprendida entre

30 MAY



0,5:1 y 1:1, aunque si se emplea en una relación molar igual o cercana a 1:1, el rendimiento en producto final es menor, obligando habitualmente a efectuar purificaciones complementarias.

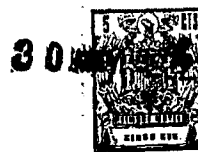
5. El 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato obtenido según el nuevo proceso descrito puede quedar disuelto en el medio de reacción o precipitar en el transcurso del proceso, según sea el disolvente que se utilice. En el primer caso se aísla por evaporación del disolvente, lavado previamente con ácidos minerales diluidos y agua, y cristalización del producto crudo obtenido. En el segundo caso, el producto se aísla por filtración y lavados.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla:

15. EJEMPLO 1.

- A una solución, enfriada a 10°C, de 9 ml de ácido acético glacial en 255 ml de benceno anhidro se añaden 15,2 ml de clorocarbonato de etilo del 95% y, a continuación, con agitación intensa y gota a gota, se adicionan 21,3 ml de trietilamina, evitando que la temperatura pase de los 10°C.

25. Se deja en agitación 10 minutos, se separa el clorhidrato de trietilamina formado, por filtración a presión reducida y al filtrado todavía frío se añaden 40,6 g de acetaminosalol. Se deja 15 minutos en frío y seguidamente se lleva a reflujo durante 1 hora. Después de dejar enfriar en nevera, se filtra el producto obtenido y lava con un poco de benceno y con alcohol etílico. El producto crudo ob-



tenido (impurificado con acetaminosalol, según se evidencia por su espectro IR) se recristaliza con alcohol etílico para dar 25,8 g (55% de rendimiento) de 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato en forma de polvo microcristalino blanco, punto de fusión 174-176°C (Kofler), algo soluble en acetona y cloroformo, y muy poco soluble en agua, metanol, etanol, éter etílico y benceno.

Este producto se halla exento de acetaminosalol, ya que su espectro IR no presenta las bandas a 1295, 1060, 765 y 540 cm^{-1} típicas de dicha materia prima, y claramente visibles en el espectro realizado con el producto crudo.

EJEMPLO 2.

Operando tal como se ha descrito en el ejemplo anterior, y partiendo asimismo de 9 ml de ácido acético glacial, 15,2 ml de clorocarbonato de etilo del 95% y 21,3 ml de trietilamina, pero empleando 175 ml de benceno anhidro como disolvente y 27,1 g de acetaminosalol, se obtienen, después de filtración del medio de reacción y lavados del precipitado obtenido con benceno y etanol, 25,4 g (81% de rendimiento) de 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato puro, exento de acetaminosalol, punto de fusión 175-177°C (Kofler).

Queda sobreentendido que la protección que se reclama para la invención no se limita a los ejemplos de ejecución práctica detallados en la presente memoria, sino que se extiende a todas las formas equivalentes de realización del procedimiento, siempre y cuando queden comprendidas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

30 MAY. 1921



N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Nuevo procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, caracterizado porque se hace reaccionar en un disolvente inerte el ácido acético con un halocarbonato de fórmula general X-CO-O-R, en la que X es un halógeno y R es un grupo alquilo eventualmente sustituido por un grupo arilo y que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en presencia de una amina terciaria, poniendo en contacto "in situ" el anhídrido-ester intermedio formado, con el 4-acetamido-fenil 2-hidroxi-benzoato, y aislando el producto deseado.
10. 2. Nuevo procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente inerte se utiliza benceno.
15. 3. Nuevo procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, caracterizado porque como amina terciaria se emplea trietilamina.
20. 4. Nuevo procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, caracterizado porque como halocarbonato se emplea aquél que, en la fórmula general allí expresada, X es cloro y R es un grupo etilo.
- 25.

30 MAY



5. Nuevo procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato, según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras.

5. 6. Nuevo procedimiento para la obtención del 4-acetamido-fenil 2-acetoxi-benzoato.

La presente memoria descriptiva consta de siete hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 30 de mayo de 1.972

LABORATORIOS HOSBON, S.A.

P. a. I. PONTI
P. P.