



ESPAÑA

19	ES	11	444802	19	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			30 Enero 1976		

PATENTE DE INVENCION

80 PRIORIDADES: 81 NUMERO			82 FECHA 26 Ene. 1977			83 PAID		
84 TITULO DE LA INVENCION			85 CLASIFICACION INTERNACIONAL			86 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
87 FECHA DE PUBLICIDAD			C07C					
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL 2-ACETIL-OXIMET- ZOATO DE 4-(N-ACETILAMINO)-FENILO"								
71 SOLICITANTE (S) Fábrica de Productos Químicos y Farmacéuticos Abelló, S.A.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Madrid, calle de Julián Camarillo, nº 8								
72 INVENTOR (ES) D. Fernando Calvo Mondelo								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE								

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL 2-ACETIL-OXIBENZOATO DE 4-(N-ACETILAMINO)-FENILO", a favor de la firma FABRICA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS ABELLO, S. A., domiciliada en Madrid, calle de Julián Camarillo, nº 8.

--oCo--

MEMORIA DESCRIPTIVA

La obtención de ésteres de ácidos carboxílicos se puede llevar a cabo por diferentes métodos, entre los que destacan el tratamiento de alcoholes o fenoles con el cloruro de acilo correspondiente.

5. Este método, cuando se aplica en solución alcalina diluida, es el clásico de Schotten-Baumann para esterificar alcoholes con cloruro de benzoilo.

- En la presente memoria se describe un método para la obtención de ésteres del ácido 2-acetiloxibenzoico con fenoles sustituidos, donde el medio de reacción, en vez de ser alcalino
- 10.

acuoso, es piridina anhidra o aminas terciarias, trietilamina, tripropilamina o similares, obteniéndose así rendimientos de la reacción que se describe, casi cuantitativos.

5. La reacción emplea el cloruro del ácido para llevar a cabo la esterificación.

Este compuesto se puede obtener por los medios usuales a partir del ácido carboxílico, como son el empleo de cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, etc.

10. Finalmente el cloruro de ácido se puede recrystalizar en benceno-hexano, obteniendo un producto cristalino de color blanco.

15. Para ilustrar prácticamente la realización de la presente invención, se exponen a continuación varios ejemplos, sin carácter limitativo, donde, además, se indica como la adición de disolventes clorados se puede minimizar el consumo de piridina o amina terciaria, mejorando por tanto, la rentabilidad del proceso.

20. Ejemplo 1: En un matraz de tres bocas, provisto de agitación, embudo de adición y termómetro, se colocan 7,5 partes de N-acetil-p-aminofenol y 30 partes de piridina anhidra. Agitando suficientemente se consigue disolver el sólido. Se coloca un baño de hielo alrededor del matraz y se enfría el contenido del mismo hasta 0-10° C.

25. Manteniendo la agitación y la temperatura se va añadiendo el cloruro de ácido fundido por medio del embudo de adición o bien sólido a través de la misma boca que queda libre al quitar el embudo.

Se añaden en total 11 partes de cloruro del ácido 2-acetil-oxibenzoico.

30. Finalizada la adición se mantiene la agitación 1 hora

más a temperatura ambiente. Se obtiene un líquido de color amarillo claro.

Manteniendo la agitación se añaden 600 partes de agua y precipita un sólido blanco que se filtra y lava con NaOH al 2% 5. o amoniaco diluido, y finalmente con agua, secándose a continuación.

El sólido se puede recrystalizar en etanol, dando un punto de fusión de 175-176° C, cuyo análisis corresponde al éster buscado.

10. El rendimiento de la reacción es de 90%, calculado en base del N-acetil-p-aminofenol de partida.

En vez de piridina se puede emplear una amina terciaria con análogos resultados.

Ejemplo. 2: En un matraz de tres bocas, provisto de agitación, embudo de adición y termómetro, se colocan 15,1 partes 15. de N-acetil-p-aminofenol y 8 partes de piridina.

Agitando fuertemente, se consigue hacer una pasta que se enfría de C-10° C mediante un baño exterior de hielo.

Sobre esta pasta se añaden 20 partes de cloruro de metileno, cloroformo o compuestos halogenados análogos obteniéndose así una suspensión. 20.

Una vez alcanzada la temperatura de reacción se añade, gota a gota, una solución de 21 partes de cloruro del ácido 2-acetil-oxibenzoico en 40 partes de cloruro de metileno, cloroformo 25. o compuestos halogenados análogos.

La agitación ha de ser fuerte y la temperatura no debe pasar los límites mencionados, de modo que la velocidad de adición ha de ser tal que se cumplan estas condiciones.

Una vez acabada la adición se mantiene la agitación 30. 1 hora más a temperatura ambiente.

Finalmente se añaden 250 partes de agua y se agita 30 minutos más. Se evapora el disolvente orgánico y se añade amoníaco al 10% hasta pH 10. El producto de reacción se filtra y lava con agua y finalmente se seca. Se obtiene un rendimiento del 92% respecto al N-acetil-p-aminofenol de partida de un producto cristalino, blanco que funde a 173-176° C y que recristalizado da las características del éster buscado.

5.

Se obtienen resultados análogos si en vez de piridina se coloca una cantidad molar equivalente de una amina terciaria como trietilamina, tripropilamina, etc.

10.

Ejemplo 3: En un matraz provisto de refrigerante de reflujo se colocan 25 partes de ácido 2-acetil-oxibenzoico, 25 partes de cloruro de tionilo y 50 partes de benceno. Manteniéndolo 4 horas a reflujo se obtiene el cloruro de ácido correspondiente. El cloruro de tionilo no reaccionado se elimina con parte de benceno por destilación a vacío.

15.

La solución benecónica que contiene el cloruro de ácido se pasa a un embudo de adición que contiene 40 partes de cloruro de metileno, cloroformo o compuestos halogenados análogos.

20.

El líquido resultante se añade, gota a gota, sobre una solución de 15,1 partes de N-acetil-p-aminofenol en 8 partes de piridina y 20 partes de cloruro de metileno y se procede como en el ejemplo 2, con rendimientos similares.

Se obtienen resultados análogos.

25.

Del mismo modo se pueden llevar a cabo estos ejemplos sustituyendo la piridina por trietilamina y otras aminas trisustituidas análogas, con resultados similares a los obtenidos y aquí presentados.

30.

El 2-acetil-oxibenzoato de 4-(N-acetilamino)-fenilo así formado, es soluble en etanol, metanol, acetona, e insoluble

en benceno, cloroformo y agua, y es producto que presenta interés desde el punto de vista de su aplicación farmacéutica en humanos para el tratamiento de dolores, trastornos reumáticos, artritis, etc., por originar menor irritación gástrica que otros compuestos análogos administrados por vía oral.

5.

Una vez descritas adecuadamente las características fundamentales de la presente invención, se debe tener en cuenta que la misma se puede llevar a cabo modificando convenientemente el modo de realización de los procesos descritos, de acuerdo con los problemar particulares que se presenten, siempre que no se altere o cambie la idea fundamental aquí detallada.

10.

N O T A

15.

Lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las reivindicaciones siguientes:

20.

1ª.- Procedimiento para la preparación del 2-acetil-oxibenzoato de 4-(N-acetilamino)-fenilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una solución de N-acetil-p-amino fenol disuelto en exceso de piridina con cloruro del ácido 2-acetil-oxibenzoico, a 0-10° C de temperatura con posterior adición de agua y filtración del sólido resultante que es el éster buscado.

25.

2ª.- Procedimiento para la preparación del 2-acetil-oxibenzoato de 4-(N-acetilamino)-fenilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una suspensión de N-acetil-p-amino fenol y piridina en cloruro de metileno, cloroformo o compuestos halogenados análogos con una solución de cloruro del ácido 2-acetil-oxibenzoico en estos mismos disolventes que pueden o no contener benceno o compuestos análogos a 0-10° C de temperatura, con posterior eliminación de los disolventes orgánicos por destilación y

30.

obtención del ester formado por tratamiento de la mezcla de reacción con agua y filtración posterior.

5. 3ª.- Procedimiento para la preparación del 2-acetil-oxibenzoato de 4-(N-acetilamino)-fenilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar una papilla de N-acetil-p-aminofenol y una amina terciaria como trietilamina, tripropilamina y sus similares con cloruro del ácido 2-acetil-oxibenzoico, a 0-10° C de temperatura con posterior adición de agua y filtración del sólido resultante, que ester cuyo nombre aparece en el título de esta patente.

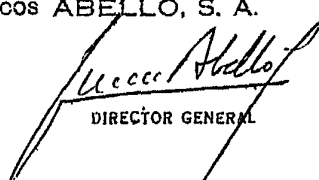
10. Se puede emplear o no, a conveniencia, como disolvente, cloruro de metileno, cloroformo o compuesto análogos.

4ª.- Procedimiento para la preparación del 2-acetil-oxibenzoato de 4-(N-acetil-l-amino)-fenilo.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 6 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid a 30 de Enero de 1976

FÁBRICA DE PRODUCTOS QUÍMICOS
Y FARMACEUTICOS ABELLÓ, S. A.


DIRECTOR GENERAL