



ESPAÑA

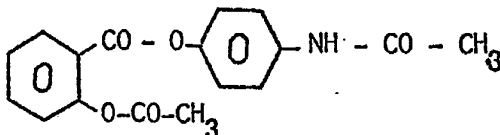
ES 457185 A1
FECHA DE PRESENTACION
16-3-77

Fe 24-1-78

PATENTE DE INVENCIÓN

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 24 ENE. 1978		32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD		34 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	35 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
36 TITULO DE LA INVENCIÓN C07C 65/24// A61K 31/60, 34/12 "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DEL ACIDO SALICILICO"			
37 SOLICITANTE (S) FERRER INTERNACIONAL, S.A.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Gran Vía Carlos III, 94 - BARCELONA.-			
38 INVENTOR (ES) D. Carlos Ferrer Salat Dr. Juan Colomé Riera			
39 TITULAR (ES)			
74 REPRESENTANTE PASCUAL CIVANTO CANTO			

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de un derivado del ácido salicílico, el O-acetilsalicilato de 4-(N-acetilamino)-fenilo de fórmula I:



I

que posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

10 El compuesto de la presente invención se puede preparar por condensación entre el ácido acetil-salicílico y el 4-(N-acetilamino)-fenol utilizando el cloruro de N,N-dimetil-cloroformiminio en un disolvente apropiado, siendo conveniente la presencia de una base. Aunque son distintos los disolventes apropiados para llevar a cabo la condensación, se prefieren tales como cloroformo, tetra-
15 hidrofurano y similares pudiendo variar los tiempos de reacción con el disolvente elegido. Debido a la elevada solubilidad del cloruro de N,N-dimetilcloroformiminio en cloroformo es apropiado utilizar una solución valorada del reactivo en este disolvente, tomando de ella la parte alícuota requerida en cada obtención.

20 El producto así obtenido puede recristalizarse de un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como el metanol o etanol.

25 El procedimiento objeto de la presente invención conduce a productos de elevada pureza química. Los rendimientos obtenidos (88-96%) son superiores a los descritos utilizando otros métodos

(así, 68% con diciclohexilcarbodiimida; 54% con cloruro de bencenosulfonilo; 68% con cloroformiato de etilo).

A título ilustrativo no limitativo dentro de la esencia de la invención se describen dos ejemplos del camino a seguir para la obtención del compuesto descrito según las líneas del procedimiento preconizado, industrializable, empleando cantidades mayores a las expuestas, guardando los criterios adecuados de proporcionalidad.

EJEMPLO 1.-

A 3,60 g de ácido acetilsalicílico (0,02 moles) disueltos en 100 ml de cloroformo enfriados en baño de agua-hielo, se añaden 11 ml de una disolución del cloruro de N,N-dimetilcloroformimino en cloroformo (conteniendo 31,8 g del reactivo/100 ml de disolución), manteniéndose una hora en estas condiciones. Mediante embudo se adiciona una disolución de 3,02 g de N-acetilamino-fenol (0,02 moles) y 6,07 g de trietilamina en cloroformo, a velocidad tal que se mantenga la temperatura entre 0 y 10°C. Se mantiene una hora a temperatura ambiente y se refluxe durante 6 horas. La solución clorofórmica resultante se lava, una vez fría, con una disolución de hidróxido sódico 1 N y agua hasta neutralidad; evaporado el disolvente, el residuo blanco obtenido con p.f.=174-5°C pesa 5,50 g (rendimiento: 88%) y es cromatográficamente puro. Por recristalización en metanol, se obtiene el O-acetilsalicilato de 4-(N-acetilamino)fenilo con p.f. = 176-7°C.

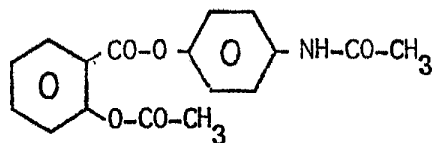
EJEMPLO 2.-

A una disolución de 3,60 g de ácido acetilsalicílico (0,02 moles) en 30 ml de tetrahidrofurano seco, enfriada en baño de agua-hielo, se añaden 3,48 g de cloruro de N,N-dimetilcloroformiminio (6 11 ml de disolución clorofórmica 0,27 M) manteniéndose en estas condiciones durante una hora. Después se adiciona una disolución de 3,02 g de N-acetilaminofenol (0,02 moles) y 6,07 g de trietilamina en 30 ml de tetrahidrofurano, manteniéndose así durante 1 hora y refluyéndose después durante 6 horas. Evaporados los disolventes a vacío, se diluye con agua, se filtra el sólido insolubilizado, se lava dicho sólido con solución de hidróxido sódico 1 N y después con agua hasta neutralidad. Una vez seco, el sólido blanco obtenido pesa 6,00 g (rendimiento: 96%), presenta p.f. = 174-5°C y es cromatográficamente puro. Por recristalización en metanol, se obtiene el O-acetilsalicilato de 4-(N-acetilamino)fenilo con p.f. = 177°C.

Descrita la esencialidad de la invención de modo suficiente como para poder ser llevada a la práctica por técnico en la materia, se recaba hacer extensivo el privilegio que se solicita a las variaciones de detalle que no alteren a la esencia de la invención resumida en sus detalles de novedad en las siguientes reivindicaciones que extractan, resumen y complementan a la memoria que antecede.

REIVINDICACIONES

1ª) - Procedimiento de obtención de un derivado del ácido salicílico, de fórmula I:



caracterizado por hacer reaccionar el ácido acetilsalicílico con 4-(N-acetilamino)-fenol, utilizando como agente condensante el cloruro de N,N-dimetilcloroformiminio.

10 2ª) - Procedimiento de obtención de un derivado del ácido salicílico según la Reivindicación 1ª, caracterizado por efectuarse en un disolvente del tipo hidrocarburo halogenado, preferentemente el cloroformo o bien del tipo éster, tal como el tetrahidrofurano.

15 3ª) - Procedimiento de obtención de un derivado del ácido salicílico según la Reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica, preferentemente del tipo amina trisustituída como la trietilamina.

20 4ª) - PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UN DERIVADO DEL ACIDO SALICILICO.

Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

Barcelona para Madrid,

pa. 16 MAR. 1977

25