



18 ES	11 21	NUMERO 475.906	12 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 11.12.1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INVENCION**

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
865.563	29.12.1977	Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO SALICILICO Y SUS DERIVADOS.		
71 SOLICITANTE (S)		
MERCK & CO., INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos.		
72 INVENTOR (ES)		
LEONARD M. WEINSTOCK, ARTHUR S. WILDMAN y DENNIS M. MULVEY.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		



1 ma una pequeña cantidad del derivado para y, si la temperatu  
ra aumenta por encima de 140°C, el isómero para es el produc  
to principal. La reacción de Kolbe-Schmitt, a su vez, es una  
5 etapa de un procedimiento potencialmente importante de pre-  
paración del ácido 2',4'-difluor-4-hidroxi-(1,1'-bifenil)-3-  
carboxílico antes citado. Véase la patente estadounidense n<sup>o</sup>  
3.992.459. En ese procedimiento, el intermediario que se con-  
vierte en el material de partida para la reacción de Kolbe-  
Schmitt es un acetato de fenilo. Por consiguiente, ese pro-  
10 cedimiento se caracteriza por los inconvenientes de implicar  
una molesta saponificación del éster y necesitar aislar la  
sal sódica, con los consiguientes problemas de secado. Por  
lo tanto, el método de la presente invención constituye una  
mejora de ese procedimiento potencialmente importante, me-  
15 diante la cual se evitan los inconvenientes descritos y se  
elimina una etapa del proceso global.

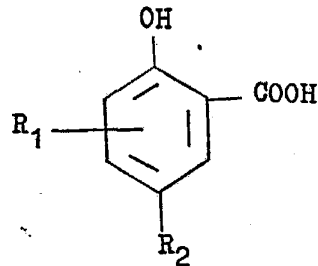
Se sabe como realizar la escisión selectiva de los és-  
teres arílicos con carbonatos alcalinos anhidros. Véase H.E.  
Zaugg, J. Org. Chem., Vol. 41, n<sup>o</sup> 21 (1976), 3419-3421. Sin  
20 embargo, el conocimiento de este proceso no ha sugerido la  
nueva mejora del éster fenílico para el proceso del ácido sa-  
licílico, conseguida mediante el método de esta invención,  
con el resultado inesperado de conseguir una preparación fá-  
cil y en una sola etapa caracterizada por elevados rendimien-  
25 tos.

1

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un método mejorado de preparación de ácido salicílico y de sus derivados, de la siguiente fórmula:

5



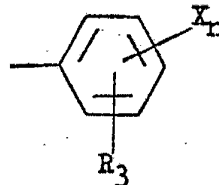
10

donde

R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, bencilo, alquenilo C<sub>1-4</sub> y halógeno y

R<sub>2</sub> es hidrógeno o

15



donde n es un número de 1 a 5;

X es halógeno y

20

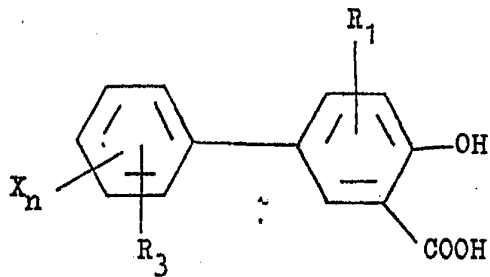
R<sub>3</sub> está seleccionado entre el grupo formado por alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>.

Más especialmente, esta invención se refiere a un método mejorado de preparación de compuestos de fórmula:

25

1

5



donde

R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

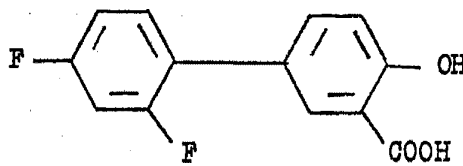
n es 2 y

X es cloro o fluor.

10

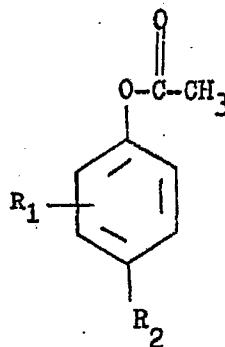
Más especialmente, esta invención se refiere a un método mejorado de preparación del compuesto ácido 2',4'-difluor-4-hidroxi-(1,1'-bifenil)-3-carboxílico, que responde a la siguiente fórmula estructural:

15



Los materiales de partida para el método de esta invención son compuestos de fórmula:

20



25

1 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados dados anteriormente.

5 Cuando, de acuerdo con un aspecto preferido de esta in  
vención, el compuesto preparado es 2',4'-difluor-4-hidroxi-  
(1,1'-bifenil)-3-carboxílico, el material de partida es el  
2',4'-difluor-4-acetoxi-1,1'-bifenilo.

Los materiales de partida acetoxifenílicos para el mé-  
todo de esta invención pueden prepararse por los procedimien-  
tos descritos en la patente estadounidense 3.992.459 antes  
citada.

10 El método de preparación mejorado de esta invención es  
un método en una etapa en el que el material de partida se  
funde con un compuesto prácticamente anhidro de fórmula  
M<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, donde M es sodio o potasio. Se prefiere el carbonato  
potásico. El carbonato puede emplearse en proporciones de 1  
15 a 5 moles de carbonato por cada mol de material de partida  
presente en la mezcla de reacción. Preferiblemente, la re-  
lación molar es alrededor de 2:1.

20 Como el agua interfiere con la reacción global, es ne-  
cesario realizar un método de esta invención en condiciones  
prácticamente anhidras, aunque pueden tolerarse trazas de  
agua.

25 El método de esta invención se lleva a cabo en presen-  
cia de dióxido de carbono, cuya introducción se realiza pre-  
feriblemente presurizando la vasija de reacción, que está

1 herméticamente cerrada, con dióxido de carbono. Sin embargo,  
no es necesaria la presurización. Cuando se emplea presión, son  
útiles unas presiones de 10 a 500 psig (0,7 a 35 kg/cm<sup>2</sup> mano-  
métricos), prefiriéndose unas presiones de 50 a 400 psig (3,5  
5 a 28 kg/cm<sup>2</sup> manométricos). Por lo tanto, el intervalo total  
de presión es desde la atmosférica hasta 500 psig (35 kg/cm<sup>2</sup>  
manométricos). El uso de presión garantiza el acceso del dió-  
xido de carbono a las otras sustancias reaccionantes, que se  
encuentran en forma sólida y han sido fundidas. El volumen de  
10 la vasija de reacción presurizada debe ser adecuado para ga-  
rantizar un exceso considerable de dióxido de carbono cuando  
la vasija se presuriza con dióxido de carbono dentro de los  
límites de presión antes indicados.

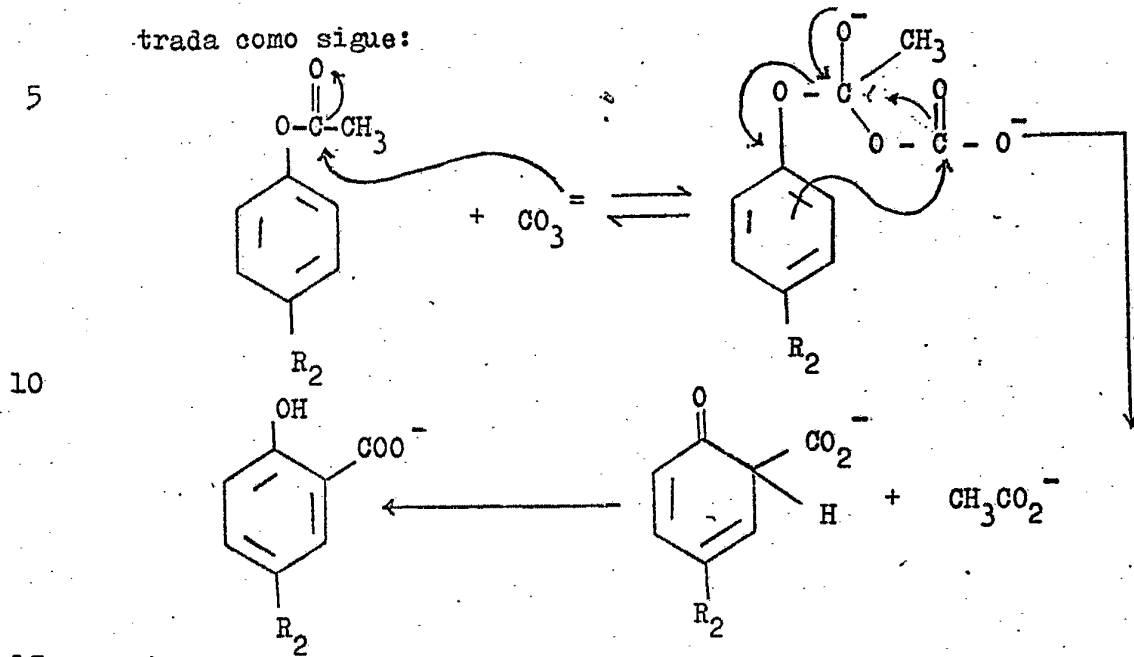
15 Opcionalmente, la introducción del dióxido de carbono  
también puede realizarse empleando un exceso del carbonato,  
cuya descomposición parcial libera dióxido de carbono gaseo-  
so al medio de reacción.

20 La temperatura a la cual se lleva a cabo el método de  
esta invención debe estar comprendida entre 150 y 250°C,  
preferiblemente entre 150 y 200°C. Todavía mejor, la tempe-  
ratura estará comprendida entre 175 y 195°C.

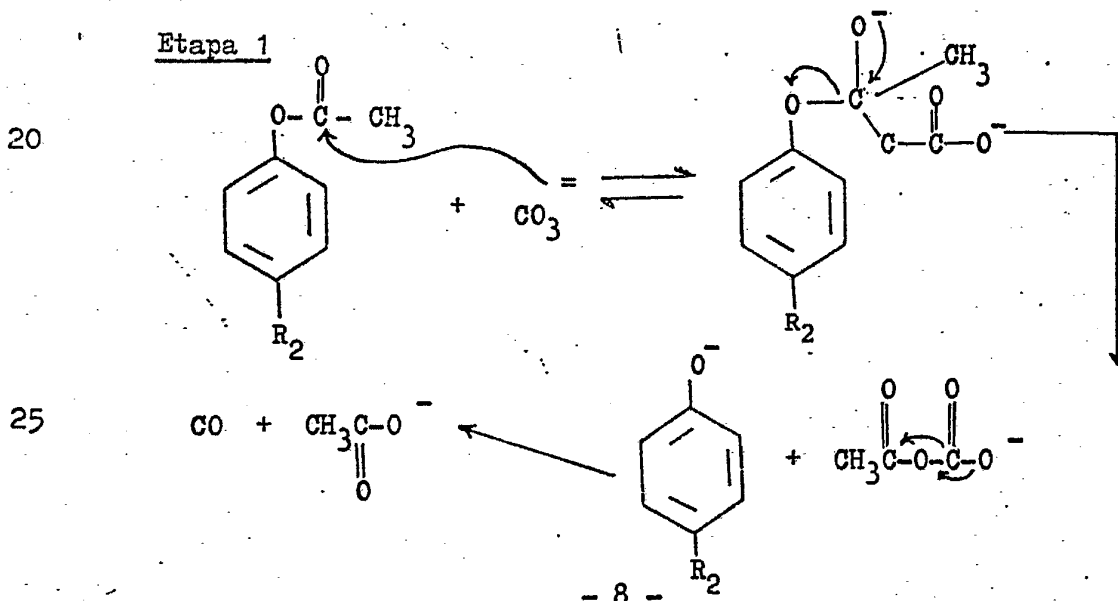
25 El método de esta invención tiene la ventaja de ser fá-  
cilmente llevado a cabo y de dar lugar a altos rendimientos  
del producto final, del orden del 90 % y más.

Se considera que las reacciones que tienen lugar duran

1 te el proceso de esta invención son una combinación de un pro-  
 ceso concertado y un proceso por etapas, donde predomina la  
 vía por etapas. La vía de reacción concertada puede ser ilus-  
 trada como sigue:



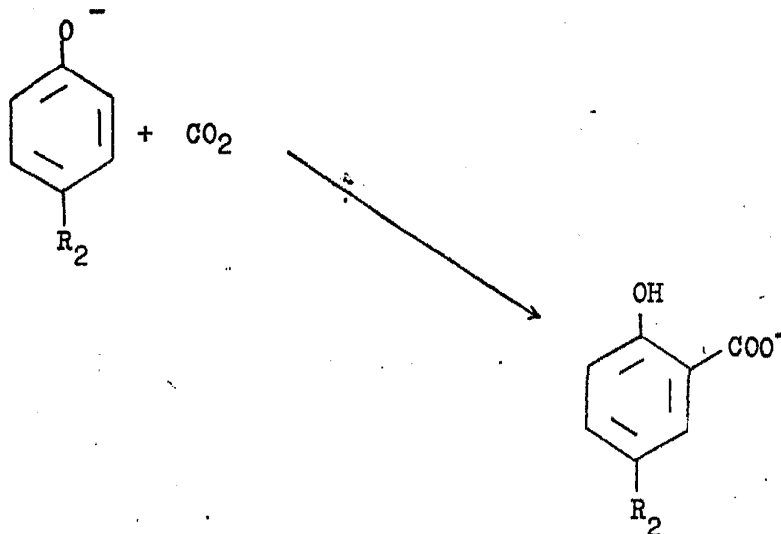
La vía de reacción por etapas puede ser ilustrada como  
 sigue:



1

Etapa 2

5



10

El siguiente ejemplo sirve para ilustrar la forma en que puede llevarse a cabo el método de esta invención.

EJEMPLO

15

20

25

En una bomba herméticamente cerrada y presurizada con dióxido de carbono a 400 psig (28 kg/cm<sup>2</sup> manométricos), se carga una mezcla de 12,4 g (0,05 moles) de 2,4-difluor-4'-acetoxibifenilo y 13,8 g (0,1 mol) de carbonato potásico recién triturado y secado a vacío (70°C, 12 horas, 50 mm Hg). Después la mezcla de reacción se calienta a 190°C y se mantiene a esa temperatura durante 6 horas con agitación. Después de enfriar se observa una presión de 380 psi (26,6 kg/cm<sup>2</sup>). Se evacúa la bomba y la masa sólida se rompe con una espátula y se saca de la bomba lavando con unos 200 ml de ácido clorhídrico 2,5 N. Esta mezcla se envejece con agita-

1 ción durante 30 minutos a 70-75°C. Después se aísla el pre-  
cipitado, se lava con unos 75 ml de agua y se seca a 70°C a  
vacío durante 16 horas. De esta forma se obtienen 13,33 g  
(106 %) de ácido 2',4'-difluor-4-hidroxi(1,1'-bifenil)-3-  
5 carboxílico crudo. Este producto crudo se disuelve en 150 ml  
de agua que contiene 8,0 g de una solución de hidróxido só-  
dico al 50 % a 90°C. Después se introducen 0,25 g de la sal  
disódica del ácido etilendiaminotetraacético más 1 g de car-  
bón activo (Merck ACM) y la solución se envejece durante 20  
10 minutos a 90-95°C. La solución se filtra en caliente y la  
torta se lava cuatro veces con 25 ml cada vez de agua calien-  
te (75°C). Después se agregan 130 ml de 2-propanol y la so-  
lución se calienta a 80°C. A esta solución bien agitada se  
añaden gota a gota 5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La  
15 mezcla de reacción se deja enfriar a 78°C y se siembra con  
ácido 2',4'-difluor-4-hidroxi-(1,1'-bifenil)-3-carboxílico.  
Después de envejecer 1 hora a 75-80°C, la solución se deja  
enfriar lentamente a 20°C (alrededor de hora y media). El  
precipitado incoloro se aísla y se lava con 100 ml de una  
20 mezcla 2:1 de agua y 2-propanol, seguido de 75 ml de agua.  
Después de secar a 70°C, durante 16 horas a un vacío de  
50 mm Hg, se obtienen 11,25 g (90 %) de ácido 2',4'-difluor-  
4-hidroxi-(1,1'-bifenil)-3-carboxílico incoloro. Se obtiene  
una segunda masa enfriando las aguas madres durante la no-  
25 che; el rendimiento es de 0,30 g (2,4 %), p.f. 165-190°C.

1           El ácido salicílico y los derivados de ácido salicí-  
lico preparados por el método de esta invención son valio-  
sos compuestos útiles en diversos campos importantes. Por  
ejemplo, el ácido salicílico es útil como agente antisépti-  
5           co y como intermediario en la manufactura de colorantes. En  
particular, el ácido 2',4'-difluor-4-hidroxi-(1,1'-bifenil)-  
3-carboxílico y sus derivados son valiosos agentes anti-in-  
flamatorios y analgésicos para uso terapéutico. Véase la pa-  
tente estadounidense nº 3.714.226.

10

15

20

25

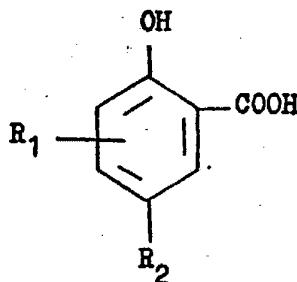
1 El ácido salicílico y los derivados de ácido sa-  
licílico preparados por el método de esta invención son  
valiosos compuestos útiles en diversos campos importantes.  
Por ejemplo, el ácido salicílico es útil como agente an-  
5 tiséptico y como intermediario en la manufactura de colo-  
rantes. En particular, el ácido 2',4'-difluor-4-hidroxi-  
(1,1'-bifenil)-3-carboxílico y sus derivados son valiosos  
agentes anti-inflamatorios y analgésicos para uso tera-  
péutico. Véase la patente estadounidense nº 3.714.226.

10 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de ácido sali-  
cílico y sus derivados de fórmula:

15

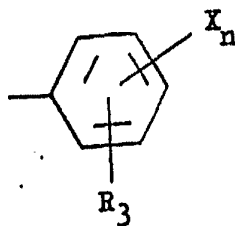


20

donde

R<sub>1</sub> está seleccionado entre el grupo formado por hi-  
drógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, bencilo, alquénilo  
25 C<sub>1-4</sub> y halógeno;

1  $R_2$  es hidrógeno o

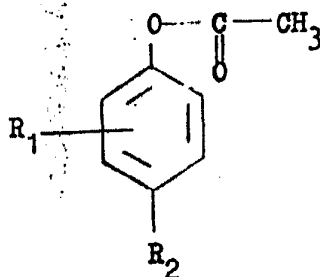


donde n es 1 a 5,

X es halógeno y

$R_3$  está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ ;

10 cuyo método comprende hacer reaccionar un producto de partida de fórmula:



donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente, con un compuesto prácticamente anhidro de fórmula:

20



donde M es sodio o potasio, por fusión en condiciones prácticamente anhidras y en presencia de dióxido de carbono, a una presión comprendida entre la atmosférica y 500 psig (35 kg/cm<sup>2</sup> manométricos) y a una temperatura de 150 a 250°C.

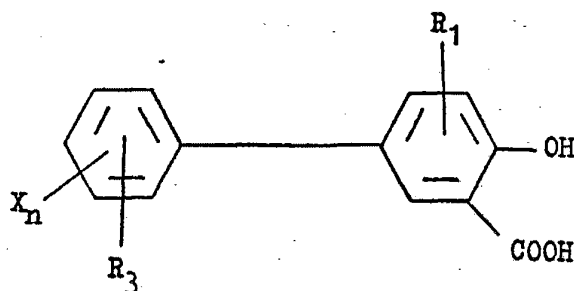
25

1

2. Un método según la reivindicación 1, donde la temperatura es de 150 a 200°C.

3. Un método según la reivindicación 1, donde el derivado de ácido salicílico obtenido tiene la fórmula:

5



10

donde

$R_1$  y  $R_3$  son hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ ,

$n$  es 2 y

$X$  es cloro o fluor.

15

4. Un método según la reivindicación 3, donde  $M$  es potasio.

5. Un método según la reivindicación 3, donde la presión es de 50 a 400 psig (3,5 a 28 kg/cm<sup>2</sup> manométricos).

20

6. Un método según la reivindicación 3, donde la temperatura es de 150 a 250°C.

7. Un método según la reivindicación 1, donde el nombre del derivado de ácido salicílico obtenido es ácido 2', 4'-difluor-4-hidroxi-(1,1'-bifenil)-3-carboxílico.

25

1

8. Un método según la reivindicación 7, donde M es potasio.

9. Un método según la reivindicación 7, donde la presión es de 50 a 400 psig (3,5 a 28 kg/cm<sup>2</sup>).

5

10. Un método según la reivindicación 7, donde la temperatura es de 150 a 250°C.

10

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN METODO PARA LA PREPARACION DE ACIDO SOLICILICO Y SUS DERIVADOS.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas.

15

Madrid, 11 diciembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25